

Aus der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie
(Prof. Dr. med. W. Lehmann)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss der Ganzkörpervibration in Kombination mit
Östrogen und Raloxifen auf die Skelettmuskulatur der
ovarektomierten Ratte**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Sabine Schiefer
aus
Magdeburg

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent: Prof. Dr. Stephan Sehmisch

Ko-Referent: Prof. Dr. Wolfgang Wuttke

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 25.04.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Der Einfluss der Ganzkörpervibration in Kombination mit Östrogen und Raloxifen auf die Skelettmuskulatur der ovariectomierten Ratte“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 24.10.2017

Sabine Schiefer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung und Zielsetzung	1
1.2	Sarkopenie	3
1.2.1	Definition	3
1.2.2	Prävalenz	3
1.2.3	Klassifikation	4
1.2.4	Ursachen	4
1.2.5	Diagnostik	5
1.2.6	Therapie / Prävention	6
1.3	Osteoporose	7
1.3.1	Definition/Prävalenz	7
1.3.2	Klassifikation/Einteilung	8
1.3.3	Ursachen/Risikofaktoren	8
1.3.4	Diagnostik	9
1.3.5	Therapie	9
1.3.6	Prävention	10
1.4	Das muskuloskeletale System und dessen Interaktionen	10
1.4.1	Der Skelettmuskel	10
1.4.2	Die Muskelkontraktion	11
1.4.3	Muskelfasertypen	12
1.4.4	Der Knochen und seine Umbauprozesse	13
1.4.5	Knochenzellen	14
1.4.6	Die Mechanostat-Theorie	14
1.4.7	Knochen-Muskel-Interaktion	15
1.5	Therapie	16
1.5.1	Medikamentöse Therapie	16
1.5.1.1	Östrogen	16
1.5.1.2	Raloxifen	20
1.5.2	Vibrationstherapie	21

2	Material und Methoden	24
2.1	Tierexperiment	24
2.1.1	Versuchstiere und ihre Haltung	24
2.1.2	Versuchsablauf	25
2.1.3	Ovarektomie	25
2.1.4	Osteosynthese	26
2.1.5	Therapien	26
2.1.5.1	Medikamente	26
2.1.5.2	Vibrationstherapie	27
2.1.6	Farbstoff-Applikation	27
2.1.7	Probenentnahme	28
2.2	Histologische Aufarbeitung	28
2.2.1	Mikrotom	28
2.2.2	Färbung der Schnitte	28
2.2.2.1	Amylase-PAS-Färbung	29
2.2.2.2	ATPase-/Diaphorase-Färbung	30
2.2.3	Eindeckung	31
2.3	Datenerhebung	31
2.3.1	Datenerhebung der Amylase-PAS-Färbung	32
2.3.2	Datenerhebung der ATPase-/Diaphorase-Färbung	33
2.4	Auswertung	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Allgemein	36
3.1.1	Gewichtsverlauf	36
3.1.2	Futteraufnahme	37
3.1.3	Muskelgewichte	38
3.1.3.1	Muskelgewicht, M. soleus	38
3.1.3.2	Muskelgewicht/Tiergewicht, M. soleus	39
3.1.3.3	Muskelgewicht, M. gastrocnemius	40
3.1.3.4	Muskelgewicht/Tiergewicht, M. gastrocnemius	41
3.1.4	Serum-Kreatininkinase	42

3.2	Amylase-PAS-Färbung	42
3.2.1	M. soleus	43
3.2.2	M. longissimus	44
3.2.3	M. gastrocnemius	45
3.3	ATPase-/Diaphorase-Färbung	46
3.3.1	M. soleus	47
3.3.1.1	Durchmesser	47
3.3.1.2	Durchmesser/Gewicht	48
3.3.1.3	Fläche	49
3.3.1.4	Fläche/Gewicht	50
3.3.2	M. longissimus	51
3.3.2.1	Durchmesser	51
3.3.2.2	Durchmesser/Gewicht	52
3.3.2.3	Fläche	53
3.3.2.4	Fläche/Gewicht	54
3.3.3	M. gastrocnemius	55
3.3.3.1	Durchmesser	55
3.3.3.2	Durchmesser/Gewicht	56
3.3.3.3	Fläche	58
3.3.3.4	Fläche/Gewicht	59
4	Diskussion	60
4.1	Die Ratte als Tiermodell	60
4.2	Tiergewicht, Futteraufnahme, Muskelgewicht, Serumkreatininkinase	61
4.3	Muskelgewichte	62
4.4	Amylase-PAS-Färbung	64
4.5	ATPase/Diaphorase-Färbung	65
4.6	Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag	69
4.7	Fazit	72
5	Zusammenfassung	73
6	Anhang	76
6.1	Abbildungsverzeichnis	76
6.2	Tabellenverzeichnis	78
6.3	Verwendete Chemikalien	79
6.4.	Herstellung der Phosphatpuffer-Lösung und Glycinstammlösung	80

6.5	Ergebnistabellen	81
6.5.1	Ergebnisse der Kreatininkinase	81
6.5.2	Ergebnisse der Muskelgewichte	81
6.5.3	Ergebnisse der Muskelgewichte im Verhältnis zum Tiergewicht	82
6.5.3	Ergebnisse der Kapillarfärbung	82
6.5.4	Ergebnisse der ATPase-/Diaphorase-Färbung	83
7	Literaturverzeichnis	86

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
Aqua dest.	Aqua destilata
AZ	Aktenzeichen
BMD	<i>Bone Mineral Density</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
DVO	Dachverbands Osteologie e.V.
DXA	<i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i>
E	Östrogen
E1	Estron
E2	Estradiol
ER	Östrogenrezeptor
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FG	<i>Fast Glycolytic</i>
FOG	<i>Fast Oxidative Glycolytic</i>
FRAX	<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>
HRT	Hormonersatztherapie
IGF	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
IE	Internationale Einheiten
IL	Interleukin
ISI	<i>International Sarcopenia Initiative</i>
KG	Körpergewicht
M.	Musculus
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NaCl	Natrium-Chlorid
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
P	Phosphat
RLF	Raloxifen
s.c.	subcutan
SERM	<i>Selective Estrogen Receptor Modulators</i>
SO	<i>Slow Oxidative</i>

SPPB	<i>Short Physical Performance Battery</i>
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
WBV	<i>Whole Body Vibration</i>
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Z.n.	Zustand nach
μ Strain	MikroStrain

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung und Zielsetzung

„Das Alter ist eine unheilbare Krankheit.“

Lucius Annaeus Seneca (römischer Philosoph - ca. 1 - 65 n.Chr.)

Die Änderung der Altersstruktur stellt unsere Gesellschaft vor immer neue Herausforderungen. Das niedrige Geburtenniveau und die steigende Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten verursachten eine Verschiebung der Alterspyramide. Die durchschnittliche Lebenserwartung von ca. 83 Jahren bei Frauen und 78 Jahren bei Männern im Jahre 2013 wird nach Prognosen des Statistischen Bundesamtes auf 88 Jahre für Frauen und 84 Jahre für Männer im Jahr 2050 ansteigen (Statistisches Bundesamt 2006). Somit treten Erkrankungen des höheren Alters wie Herz-Kreislaufkrankungen, Neoplasien, Demenzen und auch Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems immer mehr in den Fokus unseres Gesundheitssystems.

Im Jahr 2008 wurden in Deutschland ca. 254 Milliarden Euro für die Behandlung von Krankheiten ausgegeben, 48,4 % der Kosten entfallen dabei auf Patienten, die älter als 65 Jahre sind (Statistisches Bundesamt 2006).

Während bei Männern im Krankenhaus vor allem Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie Herzinsuffizienz und Angina Pectoris, diagnostiziert werden, stehen bei Frauen vor allem die Herzinsuffizienz und Frakturen des Femurs im Vordergrund (Gesundheit und Krankheit im Alter 2009).

Untersuchungen haben gezeigt, dass Frakturen des Femurs und der Hüfte neben Wirbelkörper-Frakturen zu den häufigsten osteoporotisch bedingten Frakturen gehören. In Deutschland traten im Jahre 2010 ca. 725.000 Frakturen aufgrund von Knochenbrüchigkeit auf. Im Jahr 2025 ist mit einem Anstieg um 28 % zu rechnen (Svedbom 2013).

Derzeit ist davon auszugehen, dass 6,3 Millionen Menschen in Deutschland und 200 Millionen Menschen weltweit an einer Osteoporose erkrankt sind (Hadji et al. 2013, Lin und Lane 2004). Auch das Risiko, an einer Sarkopenie zu erkranken, steigt im Alter an. Hier spielen die Abnahme der Muskelmasse und

die Abnahme der Muskelkraft bzw. die Abnahme der Muskelmasse und eine verminderte Leistungsfähigkeit eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung.

Mit der Sarkopenie und der Osteoporose wird häufig auch der Begriff des Frailty-Syndroms in Verbindung gebracht, welches jedoch nicht eindeutig definiert ist. Man versteht darunter einen klinisch erkennbaren Zustand älterer Menschen mit einem Anstieg der Verletzlichkeit, resultierend aus dem altersbedingten Verlust der körperlichen Reserven und Funktionen mehrerer Organsysteme (Chen et al. 2014). Somit können sowohl die Sarkopenie als auch die Osteoporose als Komponenten des Frailty-Syndroms gesehen werden. Mit einer Zunahme der Anzahl der Betroffenen ist weltweit aufgrund der steigenden Lebenserwartung in den nächsten Jahren zu rechnen.

Da im Gesundheitswesen derzeit der Fokus jedoch lediglich auf die Behandlung der Osteoporose gelegt wird, weil eine Frühdiagnose bisher noch nicht möglich ist und bei der Sarkopenie erst langsam die Bedeutung im Gesundheitswesen erkannt wird, ist es umso wichtiger, eine effektive und angesichts der steigenden Anzahl an Erkrankten auch eine Behandlung mit hohem Kosten-Nutzen-Anteil zu finden.

Die Interaktion zwischen Knochen und Muskeln war in den letzten Jahren vermehrt Gegenstand der Forschung. Die Effektivität der medikamentösen Therapien mit Östrogen und Raloxifen und von nicht-medikamentösen Therapien, wie der Vibrationstherapie, wurde bisher vielfach bei Osteoporose bewiesen (Agnusdei und Iori 2000, Anderson et al. 2004, Jankovich 1972, Roussouw et al. 2002, Rubin et al. 2001, Xie et al. 2008). Ob und wie sich diese Medikamente auf eine Sarkopenie auswirken, wurde bisher jedoch noch nicht ausreichend untersucht. Unklar ist ebenfalls, ob eine Kombination der medikamentösen Therapie mit der nicht-medikamentösen Therapie einen gesteigerten Effekt bringen kann.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es daher zu untersuchen, wie Östrogene, Raloxifen und die Ganzkörpervibration auf die Muskeln wirken und ob eine Kombination aus Vibrationstherapie + Östrogen und eine Vibrationstherapie + Raloxifen Vorteile gegenüber den Einzeltherapien bringen.

1.2 Sarkopenie

Als in den 50er und 60er Jahren die Forschung begann, sich zunehmend mit der Thematik des alternden Menschen auseinanderzusetzen, untersuchte vor allem Nathan Shock, einer der Pioniere der Gerontologie, die physiologischen Alterungsprozesse am Herzen, in den Nieren, Lungen, Nerven und im Gehirn (Shock 1956, Cook 1989). Im Jahre 1988 kam auf einer Versammlung in Albuquerque, New Mexico, erstmals der Begriff der ‚Sarkopenie‘ auf. Geprägt wurde dieser aus dem Griechischen stammende Begriff, bestehend aus sarx (= Fleisch) und penia (= Verlust) von Irvin Rosenberg. Er verstand darunter eine altersbedingte Abnahme der Muskelmasse (Rosenberg 2011). Diese Definition wurde später um die Begriffe: „Abnahme der Muskelkraft“ und „verminderte Leistungsfähigkeit“ erweitert.

1.2.1 Definition

Die *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) erarbeitete im Jahre 2010 eine einheitliche Definition des Begriffes Sarkopenie in Europa. Demnach ist Sarkopenie ein Syndrom, das durch einen fortschreitenden und generalisierten Verlust der Skelettmuskelmasse und Kraft mit dem Risiko auf ungünstige Folgen, wie körperliche Unfähigkeit, schlechte Lebensqualität und Tod, charakterisiert ist (Cruz-Jentoft et al. 2010).

Aus der EWGSOP und der *International Sarcopenia Working Group* bildete sich 2012 die *International Sarcopenia Initiative* (ISI) und übernahm die vorab erarbeitete Definition.

1.2.2 Prävalenz

Durch die verschiedenen Definitionskriterien der Sarkopenie in der Vergangenheit gestaltet sich eine einheitliche Prävalenz-Angabe schwierig. Untersuchungen aus dem Jahre 2010 ergaben eine Prävalenz von 5-13 % bei 60- bis 70-Jährigen und bei über 80-Jährigen sogar eine Prävalenz von 11-50 % (von Haehling et al. 2010). Eine Analyse der Prävalenz durch eine Metaanalyse der EWGSOP ergab eine Prävalenz von 1-33 % (Cruz-Jentoft et al. 2014).

1.2.3 Klassifikation

Das Sarkopenie-Syndrom lässt sich nach den Kriterien der EWGSOP in drei Stadien einteilen. Bei der Prä-Sarkopenie ist lediglich die Muskelmasse vermindert. Zur Diagnose der Sarkopenie müssen entweder Muskelmasse und Muskelkraft oder Muskelmasse und Leistungsfähigkeit vermindert sein. Von einer schweren Sarkopenie spricht man, wenn sowohl Muskelmasse als auch Muskelkraft und die Leistungsfähigkeit vermindert sind (Cruz-Jentoft et al. 2010).

1.2.4 Ursachen

Die Ursachen für eine Sarkopenie können sehr vielfältig sein. Eine Übersicht über eine Auswahl möglicher Ursachen mit Beispielen zeigt Tabelle (Tab.) 1 (Cruz-Jentoft 2010, Kim und Choi 2013, Morley et al. 2014).

Tab. 1: Auswahl an Ursachen und Beispielen für Sarkopenie
(modifiziert nach Cruz-Jentoft 2010, Kim und Choi 2013, Morley et al. 2014)

Ursache	Beispiel
Alterungsprozesse	Reduzierte Proteinsynthese Erhöhter Proteinabbau Mitochondrien-Dysfunktion Apoptose
Nichtgebrauch	Immobilität Physikalische Inaktivität Schwereelosigkeit
Kachexie	Mangelhafte Ernährung Malabsorptionsstörungen
Endokrin	Anstieg der Kortikosteroide Testosteronabfall GH-Abfall IGF-1-Abfall Schilddrüsenerkrankungen Insulinresistenz
Neurodegenerative Erkrankung	Verlust von Motoneuronen
Proinflammatorische Cytokine	IL1, IL 6, TNF- α
Vaskulär	Periphere Gefäßkrankheit Verminderte Kapillarfunktion

Anhand der Ursachen lässt sich die Sarkopenie in 2 Formen einteilen (Cruz-Jentoft et al. 2010). Die primäre Form ist altersbedingt. Bei den sekundären Formen unterscheidet man: 1. eine Sarkopenie aufgrund von verminderter Aktivität, 2. eine Sarkopenie aufgrund von Erkrankungen (Organversagen, Entzündungen, Malignität, endokrinologische Erkrankungen) und 3. eine Sarkopenie aufgrund von Ernährung.

Der genaue Pathomechanismus für die Entstehung der Sarkopenie ist derzeit immer noch Gegenstand der Forschung. So gibt es z. B. Theorien, dass sich das Myosin während des Alterungsprozesses strukturell verändert. Bei einer in-vitro Untersuchung von Mäusen stellte S.V. Brooks die Hypothese auf, dass sich im Alter entweder die Anzahl an Querbrücken-Schlägen oder die Kraft, die bei einem einzelnen Querbrückenschlag entsteht, verringert (Brooks und Faulkner 1988). Lowe kam später ebenfalls zu dem Schluss, dass vor allem der Myosinkopf an diesem Alterungsprozess beteiligt ist (Lowe et al. 2001).

1.2.5 Diagnostik

Seit der Einigung auf eine einheitliche Definition gibt es 3 Parameter, die der Diagnosestellung dienen. Die Schwierigkeit in der täglichen Praxis liegt darin, eine geeignete Untersuchungsmethode für die einzelnen Parameter zu verwenden. Die EWGSOP schlägt folgende Untersuchungsmethoden für die einzelnen Parameter im klinischen Alltag vor:

1. Muskelmasse

Die Muskelmasse lässt sich gut durch die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) ermitteln. Da die Geräte nicht transportierbar sind, ist im klinischen Alltag die Bioimpedance-Messung besser geeignet (Cruz-Jentoft et al. 2010). Hierbei wird mithilfe von Strom der Anteil verschiedener Körperbestandteile, wie beispielsweise der Muskeln, ermittelt.

2. Muskelkraft

Die Muskelkraft lässt sich gut durch die Bestimmung der Handgriff-Stärke mit einem Dynamometer ermitteln (Cruz-Jentoft et al. 2010). Studien haben gezeigt, dass die Handgriff-Stärke gute Korrelationswerte zur Muskelkraft an den unteren Extremitäten bietet (Lauretani et al. 2003).

3. Leistungsfähigkeit/Mobilität

Zur Feststellung der Leistungsfähigkeit eignen sich verschiedene Methoden. So sind der „Timed Up and Go“-Test, die Messung der Ganggeschwindigkeit oder ein kurzer Belastungstest (z. B. SPPB-Test (Guralnik et al. 1994)) gute Möglichkeiten in der täglichen Anwendung.

Da bisher keine einheitlichen Grenzen zur Diagnosestellung festgelegt wurden, schlägt die EWGSOP ab 65 Jahren den in Abbildung (Abb.) 1 dargestellten Algorithmus vor.

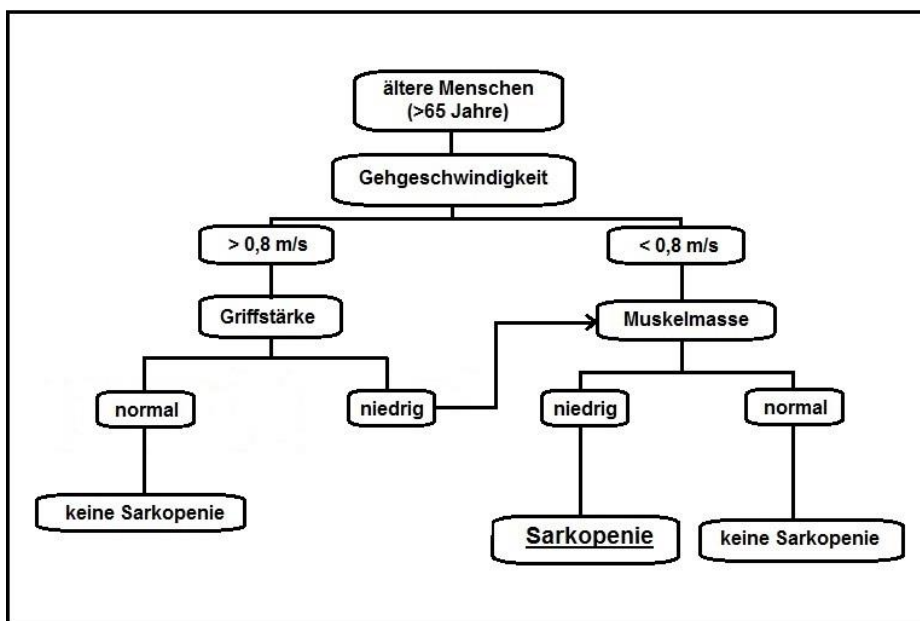


Abb. 1: Algorithmus zur Diagnosestellung der Sarkopenie
(modifiziert nach Cruz-Jentoft et al. 2010, Bahat et al. 2016)

1.2.6 Therapie / Prävention

Obwohl die Sarkopenie viele klinische Konsequenzen mit sich bringt, ist es bisher aufgrund einer uneinheitlichen Definition schwierig, Therapiemethoden miteinander zu vergleichen, um ein einheitliches Therapiekonzept zu entwickeln (Beaudart et al. 2014).

Muskeltraining, vor allem in Form von Krafttraining, ist eine effektive Präventionsmethode bei Sarkopenie (Rolland et al. 2011). Ein direkter Anstieg der Muskelmasse ist dabei nicht feststellbar, aber die Muskelstärke nimmt zu und die körperliche Leistung verbessert sich (Cruz-Jentoft et al. 2014). Durch das Muskeltraining werden entzündungshemmende und anti-oxidative Prozesse aktiviert, die den Proteinabbau vermindern und die Proteinsynthese fördern

(Bowen et al. 2015). Körperliches Training auf einem Laufband konnte hingegen bei Ratten eine Zunahme der Muskelmasse nachweisen (Omi et al. 1994).

Weiterhin wird seitens der EWGSOP ein Screening mithilfe eines Algorithmus für ältere und immobilisierte Menschen empfohlen (siehe Kapitel 1.2.5, Abb. 1). Eine eindeutige Empfehlung für eine spezielle Ernährung existiert aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse derzeit nicht. Es wird jedoch angeregt, pro Tag mindestens 1,2 g/kg KG an Proteinen zu sich zu nehmen (Cruz-Jentoft et al. 2014).

1.3 Osteoporose

1.3.1 Definition/Prävalenz

2001 legten die National Institutes of Health (NIH) die Definition von Osteoporose folgendermaßen fest (Bartl 2011, NIH Consensus 2001):

„Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist, mit der Folge vermehrter Knochenbrüchigkeit“

Während des Lebens unterliegt der Knochen einem Remodeling-Prozess. Übersteigt die Funktion der knochenabbauenden Osteoklasten die Aktivität der knochenaufbauenden Osteoblasten, kommt es zu einem vermehrten Abbauprozess und einem Verlust an Knochensubstanz. Nachdem die Knochendichte ihr Maximum zwischen dem 25-30. Lebensjahr erreicht hat, baut sich der Knochen in den folgenden Jahren um etwa 1 % jährlich ab (Schönau et al. 1996, Bainbridge et al. 2002). Der erhöhte Knochenverlust findet vor allem am Schenkelhals und der Lendenwirbelsäule statt und führt dort zu einem erhöhten Frakturrisiko (Bainbridge et al 2002). Frakturen führen nachweislich zu einer verminderten Lebensqualität (Cooper 1997) und einer erhöhten Mortalitätsrate (Rapp et al. 2010, Konnopka et al. 2009).

Nach den Ergebnissen der BEST-Studie aus dem Jahre 2013 sind in Deutschland 5,2 Millionen Frauen und 1,1 Millionen Männer an Osteoporose erkrankt. Die Prävalenz liegt bei Frauen bei 24 % und bei 6 % bei Männern (Hadjji et al. 2013). Schätzungen zufolge leiden weltweit ca. 200 Millionen Menschen an einer Osteoporose (Lin und Lane 2004), Tendenz steigend.

1.3.2 Klassifikation/Einteilung

Die Einteilung der Osteoporose kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Eine mögliche Einteilung wird anhand der Ätiologie vorgenommen. Demnach unterscheidet man eine primäre und eine sekundäre Form: Als primäre oder idiopathische Osteoporose werden vor allem die postmenopausale und die senile Osteoporose bezeichnet. Sie umfasst in etwa 95 % der Osteoporoseerkrankungen. Die Form der sekundären Osteoporose hingegen ist zumeist die Folge von endokrinologischen, hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen, Medikamenteneinnahmen oder länger andauernder Immobilität (Bartl 2011, Ström et al. 2011).

Im klinischen Gebrauch findet vor allem die Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1994 (siehe Tabelle 2) Anwendung, dem sogenannten T-Score. Hierzu werden die Knochendichte der Wirbelsäule, der Hüfte oder des distalen Unterarms ermittelt und die Standardabweichung zum Referenzwert (Mittelwert von jungen Erwachsenen) errechnet (Bartl 2011).

Tab. 2: Einteilung nach WHO-Kriterien

Einteilung	T-Score	Fraktur
normale Knochen	> -1	nein
Osteopenie	-2,5 bis -1	nein
präklinische Osteoporose	< -2,5	nein
manifeste Osteoporose	< -2,5	ja

1.3.3 Ursachen/Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für eine Osteoporose sind sehr vielfältig. So können Untergewicht (Misra und Klibanski 2011), Nikotinkonsum (Yoon et al. 2012) und ein erhöhter Alkoholkonsum (Maurel et al. 2012) das Risiko für eine Osteoporose erhöhen. Nach vorherigen Frakturen ist das Risiko für eine Osteoporose ebenfalls erhöht (Ross et al. 1991, Cummings et al. 1995, Johnell et al. 2004). Auch die Einnahme von Medikamenten, wie Steroiden, Aromatasehemmern, Antiandrogenen, Antiepileptika, Sedativa, Opiaten, Neuroleptika, Antidepressiva und Glitazonen erhöhen das Risiko. Als größter Risikofaktor für Osteoporose ist jedoch weiterhin der Östrogenmangel

anzusehen. So steigt das Risiko an einer Osteoporose zu erkranken nach der Menopause rapide an (Bartl 2001).

1.3.4 Diagnostik

Seitens des Dachverbands Osteologie e.V. (DVO) wird eine Basisdiagnostik empfohlen, wenn das Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre für eine radiographische Fraktur eines Wirbelkörpers oder einer proximalen Femurfraktur über 20 % liegt (Leitlinie Osteoporose 2014).

Die Basisdiagnostik sollte dann aus einer Anamnese, einer klinischen Untersuchung, der Knochendichtemessung, gegebenenfalls einer Röntgenuntersuchung oder anderen bildgebenden Verfahren und einem Labor bestehen (Leitlinie Osteoporose 2014).

Aufgrund der Basisdiagnostik wird im Anschluss eine Risikobewertung, auch unter Berücksichtigung spezieller Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.3.3), vorgenommen.

Eine Hilfestellung im klinischen Alltag bietet der Risikorechner FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) der WHO, mit welchem man das individuelle Risikoprofil jedes Patienten ermitteln kann.

1.3.5 Therapie

Unterschieden werden eine Basistherapie und eine spezielle medikamentöse Therapie. Die Basistherapie besteht aus der Gabe von 1x täglich 1000 mg Calcium bei unzureichender Aufnahme durch Nahrungsmittel und der täglichen Gabe von 800 bis 1000 IE Vitamin D₃. Eine spezielle medikamentöse Therapie ist indiziert, wenn das 10-Jahresrisiko für eine Fraktur um mehr als 30 % erhöht ist. Zum Einsatz kommen vor allem Bisphosphonate (Alendronat, Ibandronat, Risedronat oder Zoledronat) sowie SERM (= selektive Rezeptor-Modulator, wie Raloxifen und Bazedoxifen), Östrogene, Parathyreoidhormone, Teriparatid, Strontiumranelat und Denosumab (Leitlinie Osteoporose 2014).

Auf Medikamente, die für diesen Versuch verwendet wurden, und die Ganzkörpervibration wird im weiteren Ablauf genauer eingegangen (siehe Kapitel 1.5).

1.3.6 Prävention

Die DVO empfiehlt in ihren Leitlinien eine Osteoporose- und Frakturprophylaxe für Männer ab 60 Jahren und für Frauen ab der Menopause. Im Vordergrund stehen dabei die Vermeidung von Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.3.3.), die Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses von Medikamenten und die Prophylaxe von Sturzereignissen durch eine jährliche Sturzanamnese ab dem 70. Lebensjahr.

Aber auch die regelmäßige körperliche Aktivität wird empfohlen, um die Muskelkraft zu stärken und die Koordination zu fördern. Da in Studien keine Langzeitwirkungen nachgewiesen werden konnten, ist eine dauerhafte körperliche Betätigung erstrebenswert (Leitlinie Osteoporose 2014).

1.4 Das muskuloskeletale System und dessen Interaktionen

1.4.1 Der Skelettmuskel

Der menschliche Körper besitzt drei Arten von Muskelgeweben. Unterschieden werden die quergestreifte Herzmuskulatur, die glatte Muskulatur und die quergestreifte Skelettmuskulatur. Sie unterscheiden sich vor allem in ihrer Morphologie und ihrer Funktion. Alle Skelettmuskeln, mit Ausnahme der inneren Augenmuskulatur, entwickeln sich aus dem mittleren Keimblatt, dem Mesoderm.

Die Muskelfasern besitzen je nach Muskel einen Durchmesser von 20-80 µm und eine Länge von max. 10 cm. Längere Muskeln sind aus mehreren hintereinander geschalteten Einzelfasern aufgebaut (Benninghoff und Drenckhahn 2008).

Die einzelnen Skelettmuskelfasern werden durch Bindegewebe zu Bündeln vereinigt und gehen schließlich in Sehnen über, die mit dem Skelett oder Weichteilen verbunden sind. Die Blutversorgung des Muskels erfolgt über Gefäße, die an mehreren Stellen in den Muskel eindringen und sich im Anschluss zu einem Kapillarnetz aufzweigen. Jede Muskelfaser wird somit über mehrere Kapillaren mit Blut versorgt (Welsch et al. 2014).

Betrachtet man die Muskelfasern im Längsschnitt, so ist die für die Skelettmuskulatur charakteristische Querstreifung erkennbar. Im Polarisationsmikroskop zeigen die einzelnen Muskelfasern dunkle (= anisotrope) A-Banden und helle (= isotrope) I-Banden. Innerhalb der A-Bande befindet sich die H-Bande (Henson-Bande). Zwischen den I-Banden liegt eine Z-Linie, die die I-Bande

halbiert. An der Z-Linie setzen die Aktinfilamente an. Die A-Bande wird aus Myosinfilamenten gebildet, bestehend aus einem Schwanz, Hals und Kopf.

Der Bereich zwischen zwei Z-Linien wird als Sarkomer bezeichnet. Mehrere dieser Sarkomere bilden die Myofibrille. An ihren Enden sind die Myofibrillen mit dem Sarkolemm verbunden und können durch Kontraktion hervorgerufene Verkürzungen der Myofibrillen somit an das Sarkolemm und die daran ansetzenden Kollagenfibrillen der Sehnen weitergeben (Lüllman-Rauch 2009).

Die Muskelzelle ist von einer Plasmamembran umhüllt, aus der transversale Tubuli (T-Tubuli = T-System) ins Zytoplasma ragen. Auf beiden Seiten der T-Tubuli schließen sich terminale Zisternen des sarkoplasmatischen Retikulum an. Diese Triaden (ein T-Tubulus mit zwei Zisternen) sind über Triadenfüßchen verbunden. Die Abschnitte des sarkoplasmatischen Retikulums verlaufen nahezu in Längsrichtung zu den Myofibrillen (= longitudinale Tubuli = L-System) (Benninghoff und Drenckhahn 2008).

1.4.2 Die Muskelkontraktion

Entsteht an der postsynaptischen Membran der Muskelfaser ein Aktionspotential, wird es über das Sarkolemm entlang des T-Systems weitergeleitet und induziert die Öffnung spannungsabhängiger Kalzium-Kanäle (Dihydropyridin-Rezeptoren). Über eine Konformationsänderung dieser Kanäle werden die Ryanodin-Rezeptoren in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums (L-System) aktiviert, und es entsteht ein Kalziumeinstrom entlang des elektrochemischen Gradienten aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Sarkoplasma.

Das freiwerdende Kalzium setzt sich an das auf dem Aktinfilament sitzende Troponin. An der Myosin-Bindestelle, an der das Troponin und Tropomyosin sitzt, findet eine Konformationsänderung statt, sodass die Bindestelle für den Myosinkopf frei wird. Durch die ATP-Spaltung in ADP+P kann der Myosinkopf im 90-Grad-Winkel an das Aktinfilament binden. Das ADP+P löst sich vom Kopf und der Kopf-Hals-Übergang des Myosins knickt ab und gleitet am Aktinfilament entlang. Nach erneuter ATP-Bindung löst sich der Myosinkopf vom Aktinfilament. Dieser Vorgang des Querbrückenzyklus wird solange wiederholt, bis eine Kalzium-ATPase das Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum zurückpumpt und der Kalzium-Gradient im Sarkoplasma die Ausgangskonzentration erreicht.

Durch die stattfindende Gleitbewegung wird das Sarkomer verkürzt und auf das Sarkolemm übertragen. Durch Kollagenfibrillen, die bis in die Basallamina ragen, wird die Kontraktionsbewegung auch über Sehnen an das Skelett übertragen (Behrends et al. 2012, Benninghoff und Drenckhahn 2008, Lüllman-Rauch 2009).

Stark geschädigte Muskelzellen, wie sie z. B. bei einem Kompartmentsyndrom entstehen, regenerieren schlecht und werden nach dem Absterben durch bindegewebiges Narbengewebe ersetzt. Bei guter Blut- und Nervenversorgung ist es jedoch bei leicht und mäßig geschädigtem Muskelgewebe möglich, den Muskel mithilfe von Satellitenzellen zu regenerieren.

Die in der Basallamina der Muskelzelle befindlichen Satellitenzellen sind teilungsfähig und können nach Aktivierung (z. B. nach Traumata) mit vorhandenen Muskelzellen fusionieren und neue Muskelfasern ausbilden (Welsch et al. 2014, Collins et al 2005). Die Anzahl an Satellitenzellen nehmen mit steigendem Alter in Ratten und Mäusen ab (Snow 1977, Gibson und Schultz 1983). Ein Vergleich der Anzahl der Satellitenzellen am älteren Mann mit und ohne Sarkopenie zeigte eine deutliche Abnahme bei den Männern mit nachgewiesener Sarkopenie (Patel et al. 2015).

1.4.3 Muskelfasertypen

Bei den Fasern der Skelettmuskulatur unterscheidet man zwischen Arbeitsmuskulatur (extrafusale Fasern) und Muskelspindeln (intrafusale Muskulatur). Die Muskelspindeln nehmen Spannungs- und Längenänderung des Muskels wahr und leiten die Impulse ans Rückenmark weiter. Die extrafusalen Fasern werden auch als Zuckungsfasern bezeichnet, da sie in Bruchteilen einer Sekunde kontrahieren und relaxieren können. In der Regel sind sie mit einer motorischen Nervenfaser verbunden. Diese Verbindung wird als motorische Endplatte bezeichnet. Längere Muskelfasern besitzen meist zwei oder mehr dieser motorischen Endplatten.

Es werden drei verschiedene Fasertypen der extrafusalen Muskulatur unterschieden. Sie kommen meist gemischt im Muskel vor. Zellen des Fasertyps I ermüden langsamer und dienen daher für langsame und länger dauernde Kontraktionen (= Typ S-Fasern; s = *slow*). Sie sind daher vermehrt in Muskeln vorhanden, die der Haltearbeit dienen (z. B. M. latissimus dorsi). Aufgrund ihres hohen Myoglobinanteils sind sie rot gefärbt. Sie enthalten viele

Mitochondrien und gewinnen ihre Energie durch oxidative ATP-Synthese. Zellen des Fasertyps II sind schnell zuckend und ermüden schneller (= Typ F-Fasern; *f = fast*). Sie sind besonders für schnelle und kurze kräftige Muskelkontraktionen geeignet (z. B. M. gastrocnemius). Ihre Energie gewinnen sie durch anaerobe Glykolyse. Sie besitzen daher mehr Glykogenspeicher. Aufgrund des geringen Myoglobingehaltes erscheinen sie heller als Typ I-Fasern.

Man kann Typ IIb-Fasern, die erst bei starker Muskelaktivität aktiviert werden, von Typ IIa-Fasern unterscheiden, die (mit Typ I-Fasern zusammen) vor allem für die Dauerarbeit der Muskulatur benötigt werden (Benninghoff und Drenckhahn 2008, Welsch et al. 2014).

Die Umwandlung der Muskelfasern von einem Fasertyp in einen anderen ist möglich. Bei Immobilisation findet vor allem eine Umwandlung der Typ I-Fasern (Typ S) in Typ II-Fasern (Typ F) statt, wohingegen im Alter insbesondere eine Umwandlung von Typ II- in Typ I-Fasern (Typ F in Typ S) nachweisbar ist (Cho et al. 2016). Durch den Verlust und die Abnahme der Fasergröße der Typ II-Fasern schwindet vor allem die Muskelkraft. Im weiteren Verlauf des Alterungsprozesses nimmt schließlich die Anzahl an Typ I-Fasern ebenfalls ab (Lang et al. 2010).

1.4.4 Der Knochen und seine Umbauprozesse

Das menschliche Skelett besteht in der Regel aus 210 Knochen. Aufgrund ihrer verschiedenen Funktionen und der Topographie ist ihre Form sehr vielfältig.

Die Extremitäten bestehen zumeist aus einem langen, stabförmigen Knochen bestehend aus einer Diaphyse, Metaphyse und Epiphyse. Zwischen der Metaphyse und der Epiphyse befindet sich die Epiphysenfuge, die bis zum Zeitpunkt der Pubertät aus Knorpel besteht. An dieser Stelle findet das Längenwachstum statt. Die Epi- und Metaphyse bestehen aus Substantia spongiosa mit darin enthaltenem blutbildendem Knochenmark und sind von der Substantia corticalis umgeben. Die Diaphyse besteht aus Substantia compacta und ist außen von Periost umschlossen. Dieses besteht aus straffem Bindegewebe sowie osteogenen und chondrogenen Vorläuferzellen (Stratum osteogenicum). Die Kollagenfibrillen des Periosts reichen direkt bis zu den Kollagenfibrillen der Kortikalis und bilden eine feste Verbindung zwischen beiden Komponenten.

Man unterscheidet zwei Arten von Knochengewebe: den Geflechtknochen und den Lamellenknochen. Der Geflechtknochen spielt nur während der Knochenentwicklung und bei der Knochenbruchheilung eine Rolle. Beim Erwachsenen besteht das Knochengewebe vorwiegend aus Lamellenknochen, bestehend aus kompakten Knochen (Substantia compacta und Substantia kortikalis) und spongiösem Knochen. Die Spongiosa bildet mit ihren Trabekeln ein gitterförmiges Gerüst in der Mitte des Knochens. Diese Trabekel sind zumeist entsprechend den im Knochen herrschenden Druck- und Zugspannungsverhältnissen ausgerichtet.

Die kleinste funktionelle Einheit der Kortikalis ist das Osteon: um einen zentralen Gefäß-Nervenkanal (Havers'scher Kanal) sind ca. 30 Lamellen angeordnet. Zwischen diesen Lamellen befinden sich Aussparungen in denen sich die Zellkörper der Osteozyten befinden (Osteozytenlakunen). Die Osteozytenfortsätze verlaufen in Canaliculi ossei, welche die Lakunen miteinander verbinden. Am Rand der Osteone befinden sich die Osteoblasten und Osteoklasten. Transversal sind die Havers'schen Kanäle über Volkmannsche Kanäle verbunden (Benninghoff und Drenckham 2008).

1.4.5 Knochenzellen

Bei den Knochenzellen werden die in Tab. 3 aufgeführten Zelltypen unterschieden.

Tab. 3: Knochenzelltypen (modifiziert nach Benninghoff und Drenckhahn 2008, Aust et al. 2014)

Zelltyp	Funktion
Vorläufer-, Stamm-, Progenitorzellen	mesenchymale Zellen
Osteoblasten	bauen sich in die verkalkte Knochenmatrix ein
Osteozyten	reife Knochenzellen
Osteoklasten	bewirken Abbau der Knochenmatrix

1.4.6 Die Mechanostat-Theorie

Julius Wolff beschrieb 1892 erstmals die Zusammenhänge zwischen der Belastung des Knochens und des daraus resultierenden Knochenaufbaus. Sobald auf einen Knochen höhere Belastungen wirken, baut sich der Knochen auf, und seine Festigkeit nimmt zu. Ist die Belastung rückläufig, baut sich der

Knochen wieder ab (Wolff 2010). Diese Erkenntnisse verwendete Harold Frost als Grundlage zur Erstellung des Mechanostat-Modells, welches die Aufbau-, Abbau- und Umbauprozesse des Knochens genauer beschreibt.

Sobald Kräfte (Schwerkraft und Muskelkraft) auf den Knochen wirken, findet eine elastische Verformung statt. Ab einer Längenänderung von 0,1 %, wirkt eine Kraft von 1000 μ Strain auf den Knochen ein. Untersuchungen an der Tibia zeigten, dass man, je nach Stärke der einwirkenden Kraft, die vier in Tabelle 4 dargestellten Wirkungen unterscheiden kann (Frost 1987).

Tab. 4 Kraft und Auswirkung auf den Knochen (modifiziert nach Frost 1987)

Kraft	Wirkung
< 800 μ Strain	Abbau der Knochenmasse und Knochenfestigkeit
> 800 und < 1500 μ Strain	Knochenmasse und Knochenfestigkeit unverändert
> 1500 μ Strain	Knochenaufbau (Knochenmasse und Knochenfestigkeit nehmen zu)
> 15.000 μ Strain	Fraktur

Bei dem Mechanostat-Modell handelt es sich um ein dynamisches Modell. Sobald eine erhöhte Verformung auf den Knochen wirkt, ist ein Knochenabbau wieder rückläufig.

1.4.7 Knochen-Muskel-Interaktion

Die elastische Verformung des Knochens durch Muskelkontraktion bewirkt eine Verschiebung der intrakanalikulären Flüssigkeit (Weinbaum et al. 1994, Duncan und Turner 1995). Die dadurch entstehenden Druckwellen, Scherkräfte, Änderung des elektrischen Feldes und Formveränderungen werden durch Mechanosensoren an den Osteozyten registriert (Turner und Pavalko 1998). Dies hat eine Ausschüttung von Mediatoren, wie beispielsweise Prostaglandin und Stickstoffmonoxid zur Folge (Klein-Nulend et al. 1995, Burger und Klein-Nulend 1999). Diese wiederum wirken auf den Knochenstoffwechsel (Kersch-Schindl 2012). Stickstoffmonoxid fördert die Osteoblastenaktivität und inhibiert die Osteoklastenaktivität (Otsuka et al. 1998, van't Hof und Ralston 1997). Prostaglandine stimulieren die Produktion von IGF in Osteoblasten (Raisz et al. 1993) und stimulieren somit die Osteoblastendifferenzierung (Xi et al. 2016). Gleichzeitig inhibiert Prostaglandin aber auch die Osteoklastenaktivität und verringert somit die Knochenresorption

(Fuller und Chambers 1989). Da die verschiedenen physikalischen Signale zu ähnlichen zellulären Antworten führen, ist zu vermuten, dass sie letztendlich zu einem gemeinsamen Signaltransduktionsweg führen (Rubin et al. 2006).

Auch die direkte Ausschüttung von Botenstoffen (Myokinen) vom Muskel bei Beanspruchung haben autokrine, parakrine und endokrine Wirkungen auf verschiedene Organe, wie Knochen, Fettgewebe, Leber, Pankreas und Gehirn (Pedersen 2013). So werden u. a. durch Muskelkontraktion große Mengen von IL-6 ins Blutplasma abgegeben (Steensberg et al. 2000). Die Sekretion von IL-15 bewirkt beispielsweise eine Erhöhung des Mineralgehaltes im Knochen (Quinn et al. 2009).

1.5 Therapie

Auf die generellen Osteoporose-Therapieempfehlungen der DVO wurde bereits in Kapitel 1.3.6 eingegangen. Da die medikamentöse Therapie heutzutage einen sehr hohen Stellenwert einnimmt, liegt hierauf ein großer Fokus der Forschung. Die Einnahme von Medikamenten kann generell zu Neben- und zu Wechselwirkungen führen. Das Risiko für Wechselwirkungen steigt vor allem bei der Einnahme von vielen Medikamenten. Da die Multimorbidität im Alter zur Folge hat, dass vielfach Medikamente eingenommen werden müssen und die Indikationen im klinischen Alltag zumeist sehr breit gestellt werden, sollten bei der Behandlung der Osteoporose auch nicht-medikamentöse Therapien, wie z. B. die Ganzkörpervibration, als mögliche Optionen wahrgenommen und geprüft werden.

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Im Folgenden wird nur auf die für diesen Versuch genutzten Medikamente der Osteoporose-Therapie genauer eingegangen.

1.5.1.1 Östrogen

Östrogene sind Sexualhormone aus der Klasse der Steroidhormone. Derzeit sind drei Östrogene bekannt: Östron (E1), Östradiol (E2) und Östriol (E3).

Dem Amerikaner Edward Doisy und dem deutschen Biochemiker Adolf Butenandt gelangen 1929 unabhängig voneinander die Isolation von Estron aus dem Urin von Schwangeren (Simoni et al. 2002, Shampo et al. 2012). 1931 isolierte Butenandt ebenfalls das männliche Sexualhormon Androsteron

und 1933 das Hormon Progesteron. Für seine Forschungen erhielt er und Leopold Ruzicka 1939 den Nobelpreis für Chemie (Shampo et al. 2012).

Im Verlauf erforschte man die Biosynthese dieser Hormone (siehe Abb. 2) und entdeckte das Enzym Aromatase als Umwandlungsenzym von Testosteron zu Östradiol und von Androstendion zu Östron (Santen et al. 2009) und die Wirkungen von Östrogenen am Östrogenrezeptor (ER).

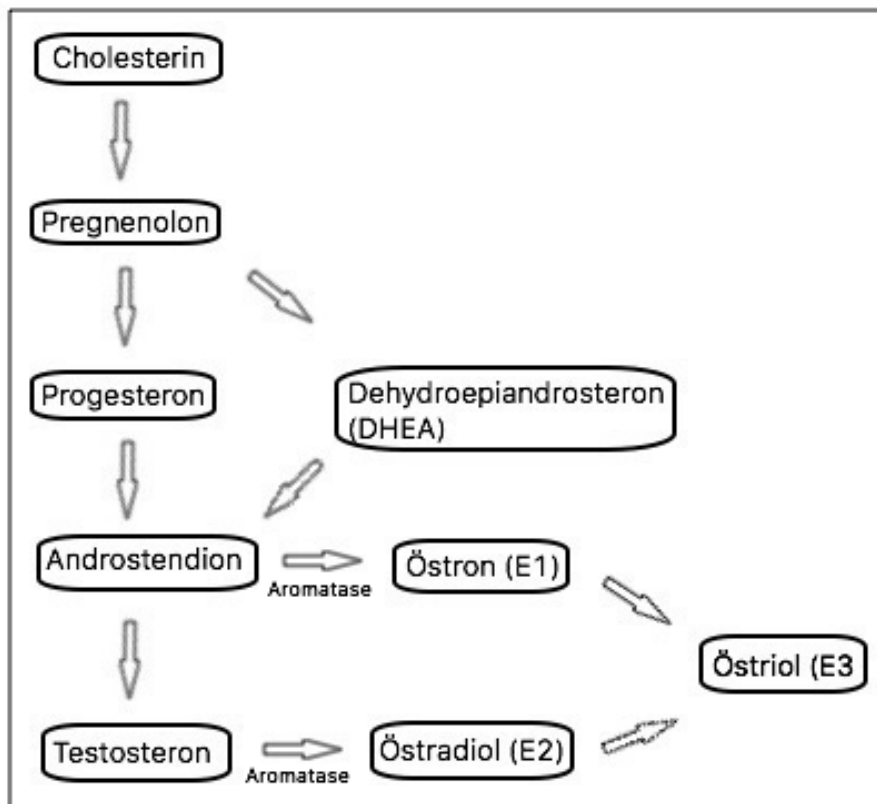


Abb. 2: Östrogen-Synthese aus Cholesterin (modifiziert nach Cui et al. 20013, Hojo et al. 2011)

Beim Östrogenrezeptor unterscheidet man hauptsächlich zwei Subtypen: Östrogenrezeptor α (ER α) und Östrogenrezeptor β (ER β). Tabelle 5 zeigt die verschiedenen Gewebe, in denen sie exprimiert werden (Cui et al. 2013, Dahlmann-Wright et al. 2006, Lemoine et al. 2003, Wiik et al. 2003, Wiik et al. 2009).

Tab. 5: Rezeptorvorkommen im Gewebe (modifiziert nach Cui et al. 2013, Dahlmann-Wright et al. 2006, Lemoine et al. 2003, Wiik et al. 2003, Wiik et al. 2009)

Rezeptor	Vorkommen im Gewebe
ER α	Uterus, Nebenhoden, Knochen, Muskel, Leber, Niere, Fettgewebe, Prostata, Ovar, Leydig-Zellen, Endometrium, Brust, ZNS, PNS, Gehirn, kardiovaskuläres System, Hoden
ER β	Darm, Hoden, Knochenmark, Endothel, Lunge, Blase, Prostata, Ovar, Knochen, Muskel, Uterus, Brustdrüse, Nebenhoden, Niere, ZNS, PNS

Seit dem Zeitpunkt der Entdeckung der Hormone behandelte man Östrogenmangel und postmenopausal auftretende klimakterische Beschwerden großzügig mit der Hormonersatztherapie (HRT), bei der entweder Östrogen als Monotherapie oder in Kombination mit Gestagen eingesetzt wurden.

Im Jahre 2002 wurde erstmals in einer Studie der Women's Health Initiative (WHI) vor den möglichen negativen Folgen dieser Hormontherapie gewarnt. Die erste Studie, die aufgrund eines negativen Risiko-Nutzen-Verhältnisses vorzeitig abgebrochen wurde, ergab bei der Kombinationstherapie, bestehend aus Östrogen und Gestagen, vor allem ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs und kardiovaskuläre Komplikationen, wie Thrombose und Schlaganfälle (Roussouw et al. 2002). Auch die zweite Studie, bei der hysterektomierte Frauen eine Monotherapie mit Östrogen gegenüber Placebo erhielten, zeigte ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und Schlaganfälle und wurde ebenfalls vorzeitig beendet (Anderson et al. 2004). Beide Studien ergaben bei Medikamenteneinnahme gegenüber der Placebo-Gruppe aber auch eine Abnahme der Wahrscheinlichkeit für Oberschenkelhalsbrüche (Roussouw et al. 2002, Anderson et al. 2004).

Das Bekanntwerden der Studie führte in den USA zu einem Rückgang der Verschreibungen von Januar bis Juni 2003 im Vergleich zum Vorjahr von 66 % für die Kombinationstherapie und einen Rückgang von 33 % für die Monotherapie (Hersh et al. 2004). Gleichzeitig zeigte sich ein Rückgang der Inzidenz für Brustkrebs um 6,7 % von 2002 zu 2003 (Ravdin et al. 2007). Die Ergebnisse der WHI-Studie wurden u. a. auch in der *Million Woman*-Studie bestätigt (Million Women Study Collaborators 2003).

Der Dachverband Osteologie e.V. empfiehlt daher den Einsatz von Östrogenen zur Osteoporoseprävention bei postmenopausalen Frauen nur, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko besteht und eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber den primär empfohlenen Medikamenten besteht. Beim Einsatz hat eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung zu erfolgen. Bei nicht-hysterektomierten Frauen ist außerdem eine Kombinationstherapie mit einem Gestagen durchzuführen, um das erhöhte Risiko für Endometriumkarzinome unter Monotherapie zu senken (Beral et al. 2005).

Der genaue Einfluss von Östrogen auf Muskelzellen ist bis heute nicht endgültig geklärt. Im Muskel beim Menschen wurden beide Formen des Östrogenrezeptors (ER α und ER β) nachgewiesen (Lemoine et al. 2003, Wiik et al. 2003, Wiik et al. 2009), wobei der ER α um ein vielfaches häufiger exprimiert wird (Wiik et al. 2003). Bei Mäusen war lediglich der Nachweis vom ER α möglich (Couse et al. 1997).

In einer Studie wurde nachgewiesen, dass nach einem Zeitraum von 24 Stunden nach der Verabreichung von 10 nm Östradiol auf menschliche Muskelzellen die mRNA-Expression vom ER α anstieg, bei der mRNA-Expression vom ER β zeigte sich allerdings keine signifikante Veränderung (Dieli-Conwright et al. 2009). Eine andere Studie ergab hingegen, dass nach dem Entzug von Östrogen durch eine Ovariectomie die Anzahl an ER α und ER β sank und nach Applikation von Östrogen die Anzahl beider Rezeptoren wieder anstieg (Bunratsami et al. 2015).

Nachdem beobachtet worden war, dass bei Frauen ab der Menopause die Muskelstärke abnimmt und sich dieser Effekt durch den Einsatz der Hormontherapie verhindern lässt (Phillips et al. 1993), wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, wie sich die Gabe von Östrogen auf die Muskelzellen auswirken könnte.

In Mäusen wurde ebenfalls eine schwächere Beinmuskulatur bei ovariectomierten Tieren gegenüber nicht ovariectomierten Tieren und Tieren mit 17 β -Östradiol-Therapie nachgewiesen (Moran et al. 2006). Später untersuchte Moran die Anzahl an starkbindendem Myosin in weiblichen Mäusen und fand heraus, dass die Anzahl bei ovariectomierten Ratten signifikant erniedrigt ist im Vergleich zu Ratten, die eine Therapie mit 17 β -Östradiol erhielten (Moran et al. 2007).

Aber auch die Produktion anti-oxidantieller Proteine, die nach Östrogengabe entstehen und zu einem Erhalt der stabilen Myosinstruktur führen, könnten positiv auf den Muskel wirken (Baltgalvis et al. 2010).

Schiessl und Kollegen erstellten eine These, wie Östrogene einen positiven Effekt beim Knochenaufbau hervorrufen. Sie erkannten, dass in der Pubertät Mädchen gegenüber Jungen eine erhöhte Knochenmasse bei gleicher Muskelstärke aufwiesen. Ihre Überlegungen besagen, dass Östrogene die Remodeling-Grenze des Knochens herabsetzen und durch den Zug der Muskeln am Knochen bei Mädchen bei einem höheren Östrogenspiegel auch eine höhere Knochenmasse nachweisbar ist (Schiessl et al. 1998).

1.5.1.2 Raloxifen

Raloxifen (RLF) ist ein Medikament aus der Klasse der SERMs. SERMs sind *Selective Estrogen Receptor Modulators* und weisen Östrogen-agonistische und Östrogen-antagonistische Wirkungen auf. Raloxifen ist ein Medikament der 2. Generation und besitzt eine Östrogen-agonistische Wirkung am Knochen und auf den Lipidstoffwechsel sowie eine antagonistische Wirkung an der Brust und dem Uterus (Bartl 2010). Es ist davon auszugehen, dass Raloxifen denselben Effekt wie Östrogen auf Osteoklasten und Osteoblasten besitzt.

Unter Raloxifen-Gabe wurde ebenfalls eine vermehrte mRNA-Expression des ER α in menschlichen Muskelzellen nachgewiesen, die Veränderung des ER β war jedoch nicht signifikant (Dieli-Conwright et al. 2009).

In der MORE-Studie im Jahr 1994 wurde die Wirksamkeit von Raloxifen gegenüber Placebo zur Osteoporose-Prävention an postmenopausalen Frauen untersucht. Bei einer täglichen Dosis von 60 mg Raloxifen (in Kombination mit 500 mg Calcium und 400 IE Vitamin D) zeigte sich ein signifikanter Rückgang an Wirbelkörperfrakturen von 55 % bei Frauen ohne vorherige Fraktur und von 31 % bei Frauen, die vorher bereits eine Fraktur erlitten hatten. Ein vermindertes Risiko für andere Frakturen war nicht nachweisbar. Weiterhin zeigte sich in der Studie ein Anstieg der Knochendichte (BMD = *bone mineral density*) um 2,1 % am Schenkelhals und 2,6 % an der Wirbelsäule. Auch das Risiko eines Mamma-Karzinoms sank um 65 %. Das Risiko für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie war hingegen um das Dreifache erhöht gegenüber der Placebo-Gruppe (Agnusdei und Iori 2000).

Eine spätere Studie, die einen möglicherweise kardioprotektiven Effekt von Raloxifen untersuchen sollte, fand ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle. Ein kardioprotektiver Effekt konnte hingegen nicht nachgewiesen werden (Barrett-Connor et al. 2006). Nur wenn bereits vorher ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegt, kann Raloxifen das Risiko für weitere Ereignisse verringern (Barrett-Connor et al. 2002).

Die Wirkung von Raloxifen auf Muskelzellen ist bisher weitestgehend unerforscht. Lediglich eine über zwölf Monate durchgeführte Studie konnte zeigen, dass die tägliche Einnahme von 60 mg Raloxifen bei postmenopausalen Frauen keine signifikanten Unterschiede in der Muskelstärke und Muskelkraft gegenüber der Placebo-Kontrollgruppe ergab (Jacobson et al. 2010).

Da Raloxifen einen hohen First-Pass-Effekt besitzt, wenn es oral in Tablettenform eingenommen wird, werden derzeit Untersuchungen durchgeführt, ob auch eine andere Applikationsart z. B. transdermal in Form von Pflastern möglich ist (Mahmood et al. 2014). Eventuell könnte somit eine andere Applikationsart positive Wirkungen am Muskel bei postmenopausalen Frauen hervorrufen und zu einer erhöhten Muskelstärke und Muskelkraft führt.

1.5.2 Vibrationstherapie

Derzeit gibt die DVO in ihrer Leitlinie von 2014 keine Therapieempfehlung für eine Vibrationstherapie. Bei der Ganzkörpervibrationstherapie (WBV) werden die Probanden auf eine vibrierende Plattform gestellt. Durch die Vibrationen im ganzen Körper werden die Muskeln durch Aktivierung der Dehnreflexe zur Kontraktion gebracht (Rauch 2009, Rittweger 2010).

Die Auswirkungen der Ganzkörpervibration auf den Muskel im Tiermodell ist wenig untersucht und die Ergebnisse sind nicht einheitlich. Eine Untersuchung an Mäusen zeigte, dass durch die Ganzkörpervibration bei 45 Hz für 15 Minuten täglich über sechs Wochen die Querschnittsfläche des untersuchten M. soleus und auch die Fläche der Muskelfasern (Typ I und II) signifikant erhöht gegenüber der gleichaltrigen Kontrollgruppe waren (Xie et al. 2008). Im Vergleich von zuvor ovariectomierten Ratten, die mit 17, 30 oder 45 Hz für 30 Minuten pro Tag über 90 Tage vibriert wurden, konnte keine Zunahme der Muskelmasse (M. soleus, M. gastrocnemius, M. tibialis anterior,

M. extensor digitorum longus) gegenüber den nicht vibrierten Tieren nachgewiesen werden (Oxlund et al. 2003).

Auch am Menschen ist ein positiver Effekt der Vibrationstherapie nachgewiesen. Bei postmenopausalen Frauen, die dreimal für zwei Minuten, also sechs Minuten insgesamt, zweimal wöchentlich über sechs Monate mit 28 Hz einer Ganzkörpervibration behandelt wurden, zeigte sich ein Anstieg der Muskelstärke um 5 % (Russo et al. 2003).

Die Ganzkörpervibration hat gezeigt, dass sie in etwa dieselben Wirkungen auf Muskelkräfte im Knie hat, wie ein Standard-Fitnessprogramm bestehend aus Herz-Kreislauftraining und Krafttraining (Roelants et al. 2004). Allerdings ist bei der Ganzkörpervibration mit einer erhöhten Compliance der Teilnehmer zu rechnen, da der Zeitaufwand hier im Gegensatz zum normalen Fitnessstraining niedriger ist und in kürzerer Zeit ein höherer Nutzen erzielt werden kann. Durch das Vibrationstraining kann die Balance und die Mobilität bei alten Menschen gesteigert werden (Bautmanns et al. 2005), somit ist von einer generellen Förderung der Aktivität im Alter auszugehen.

Da sich alle Studien hinsichtlich Frequenz, Amplitude und Bewegung der Vibrationsplatte (vertikal, horizontal, seitenalternierend) teilweise sogar sehr wesentlich unterscheiden (Rauch 2009), ist es schwierig, die Studien miteinander zu vergleichen und eine einheitliche Therapieempfehlung zu entwickeln.

Alle Untersuchungen sind bisher auch nur über einen begrenzten Zeitraum erfolgt. Langfristige Studien, ob die Ganzkörpervibration eventuell sogar schädliche Wirkungen hervorrufen kann, fehlen derzeit.

Es ist jedoch bekannt, dass die langjährige Einwirkung von Ganzkörperschwingungen im Sitzen durch vor allem vertikal wirkende Frequenzen von 3-5 Hz zu einer Stoffwechselstörung der Bandscheiben mit degenerativen Veränderung führen können und bandscheibenbedingte Erkrankungen, wie lokale Lumbalsyndrome, lumbale Wurzelreizungen und das Kaudasyndrom hervorrufen. Diese Erkrankungen können bei oben beschriebener Belastung als Berufskrankheit Nr. 2110 anerkannt werden (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2005). Diese Wirkungen sind bisher nur bei einer langjährigen Aussetzung gegenüber der Schwingungen beschrieben. Ganzkörpervibrationen über Zeiträume von über einem Jahr und über mehrere Stunden und daraus

eventuell resultierende negative Auswirkungen sollten daher in Zukunft ebenfalls Gegenstand der Forschung sein.

Der Einsatz der Ganzkörpervibration in Kombination mit der Östrogen- bzw. Raloxifen-Therapie ist bisher nicht Gegenstand von Untersuchungen gewesen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Tierexperiment

Der gesamte Versuch wurde entsprechend der Genehmigung der Bezirksregierung Oldenburg (AZ 33.9-42502-04-11/0389) und den Richtlinien des deutschen Tierschutzgesetzes durchgeführt

2.1.1 Versuchstiere und ihre Haltung

Für den Versuch wurden 84 weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Harlan Winkelmann, Borcheln) verwendet. Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug zu Beginn des Versuchs 236,3 g. Tabelle 6 zeigt die Gruppeneinteilung der Versuchstiere auf. Die Ratten wurden in sieben Gruppen zu jeweils 12 Tieren unterteilt und in 21 Käfigen der Firma Ehret (Typ Makrolon®IV) untergebracht. Zu Beginn des Experiments wurde jede Ratte mit einem Transponder (UNO, 6900 AA Zevenaar, Niederlande) ausgestattet, um später eine bessere Identifizierung der einzelnen Tiere zu ermöglichen.

Tab. 6: Gruppeneinteilung mit Eingriff und Therapie

Gruppe	Tiere	Ovarektomie	Osteotomie	Vibration	Medikament
1 (non-OVX)	12	Nein	Ja	Nein	--
2 (OVX)	12	Ja	Ja	Nein	--
3 (WBV)	12	Ja	Ja	Ja	--
4 (E)	12	Ja	Ja	Nein	Östradiol
5 (E+WBV)	12	Ja	Ja	Ja	Östradiol
6 (RLF)	12	Ja	Ja	Nein	Raloxifen
7 (RLF+WBV)	12	Ja	Ja	Ja	Raloxifen

Der Versuchsablauf fand während des gesamten Zeitraums innerhalb der Räumlichkeiten der Zentralen tierexperimentellen Einrichtung der Universitätsmedizin Göttingen statt.

Dort wurden die Tiere bei einer Temperatur von 22 +/- 1 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 55 % gehalten. Durch eine Zeitschaltuhr war ein Tages-/Nachtrhythmus von jeweils 12 Stunden gewährleistet.

Während des Versuches konnten sich die Tiere innerhalb des Käfigs frei bewegen und hatten jederzeit freien Zugang zu Nahrung und Wasser.

Die Basisnahrung, bestehend aus phytoöstrogenfreien Pellets (Ssniff SM R/M, 10mm Pellets, Ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest), wurde in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt und wöchentlich aufgefüllt. Das Wasser wurde täglich erneuert. Das Gewicht der Tiere und der Futterverbrauch wurden wöchentlich ermittelt.

2.1.2 Versuchsablauf

Zur besseren Übersicht stellt Abbildung 3 den Verlauf des Versuches dar. Die einzeln durchgeführten Maßnahmen werden im weiteren Verlauf genauer erläutert.

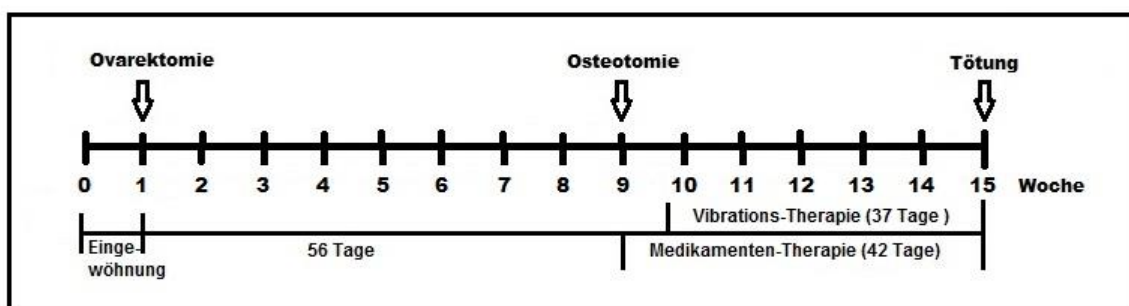


Abb. 3: Versuchsablauf

2.1.3 Ovariektomie

Zum Zeitpunkt der Ovariektomie waren die Tiere drei Monate alt. 72 der 84 Ratten wurden dieser Operation unterzogen. Da alle Tiere während dieses Eingriffs den oben bereits erwähnten Transponder appliziert bekamen, wurden die Kontrolltiere (non-OVX) ebenfalls in Narkose versetzt.

Die Anästhesie erfolgte durch eine intraperitoneale Applikation von 115 mg/kg KG Ketamin (Medistar, Holzwickede) und 8mg/kg KG Xylazine (Riemser, Greifswald-Insel Riems). Nach Überprüfung einer vollständigen Narkotisierung wurde allen Tieren zuerst der Transponder eingesetzt.

Bei den zu ovariektomierenden Tieren wurde die Haut zwischen dem hinteren Bein und dem Rippenbogen rasiert und anschließend desinfiziert. Die Haut wurde mittels Skalpell inzidiert und das Peritoneum stumpf freipräpariert. Im Anschluss erfolgte die Eröffnung der Bauchhöhle sowie die Darstellung beider Adnexen. Nachdem die Tuba uterina aufgesucht und legiert wurde, wurden die Ovarien mittels Skalpell abgesetzt. Auf der Gegenseite wurde in gleicher Weise verfahren.

Nach der Blutstillung erfolgte der Wundverschluss des Peritoneums und des Abdomens durch eine resorbierbare Vicryl-Naht (Ethicon, Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt). Abschließend wurde die Hautinzision durch eine Klammernaht (Michel wound brackets 7,5 x 1,75 mm, Gebrüder Martin GmbH & Co. KG, Tuttlingen) wieder verschlossen.

Um einen Flüssigkeitsverlust zu verhindern, wurde jedem Tier ein Depot mit 3 ml 0,9 % NaCl-Lösung s.c. verabreicht. Außerdem erfolgte die einmalige Gabe von 5 mg/kg KG Rimadyl (Pfizer, Berlin) zur Schmerztherapie.

Der hier beschriebene Operationsablauf wurde bereits früher erfolgreich in anderen Studien der Arbeitsgruppe (Sehmisch et al. 2009, Stuermer et al. 2010) durchgeführt.

2.1.4 Osteosynthese

Um die Knochenheilung und -stabilität in weiteren Untersuchungen außerhalb dieser Dissertation zu untersuchen, wurden alle Tiere am 56 Tage nach der Ovariectomie einer beidseitigen metaphysären Osteotomie der Tibia unterzogen und mit einer 5-Loch-Mini-Platte aus Titan (Stryker Trauma, Selzach, Switzerland) versorgt.

2.1.5 Therapien

2.1.5.1 Medikamente

Direkt nach der oben beschriebenen Osteosynthese wurde die Nahrung der Tiere in den Medikamenten-Gruppen ausgetauscht. Für den Versuch wurde die in Tabelle 7 aufgeführte Nahrung mit den erwähnten Futterzusätzen verwendet.

Tab. 7: Nahrungszusätze der Medikamenten-Gruppen

Gruppen	Futter	Futterzusatz	Dosierung
E und E+WBV	phytoöstrogenfreie Pellets	17 β -Östradiolbenzoate (Sigma Aldrich, Seelze)	10 mg/kg Futter
RLX und RLX+WBV	phytoöstrogenfreie Pellets	Raloxifen (Sigma Aldrich, Seelze)	167 mg/kg Futter

2.1.5.2 Vibrationstherapie

Fünf Tage nach der Osteotomie begann die Vibrationstherapie. Sie erfolgte zwei Mal täglich für jeweils 15 Minuten an insgesamt 37 Tagen (siehe Tabelle 6, Seite 24).

Hierzu wurden jeweils acht bis zehn Tiere in einen speziellen Käfig (siehe Abb. 4) gesetzt. Dieser Käfig wurde vorab seitlich gepolstert, um eine Verletzung der Tiere während der Vibration auszuschließen. Der Käfig wurde auf einem Vibrationstisch (Vibriertisch VTG, Drehstrom- Vibrationsmotor Typ HVL/HVE, Vibra Maschinenfabrik Schultheis GmbH & Co, Offenbach) befestigt und im Anschluss bei einer Frequenz von 70 Hz und einer Amplitude von 0,4 mm vertikal zum Vibrieren gebracht.

Während der Vibration wurde darauf geachtet, dass die Tiere die gesamte Zeit Bodenkontakt haben, um eine gleichbleibende Vibration zu gewährleisten. Die Tiere der Kontrollgruppe wurden ebenfalls in den Raum mit dem Vibrationstisch gebracht und dort der Geräuschkulisse während der Vibration ausgesetzt.

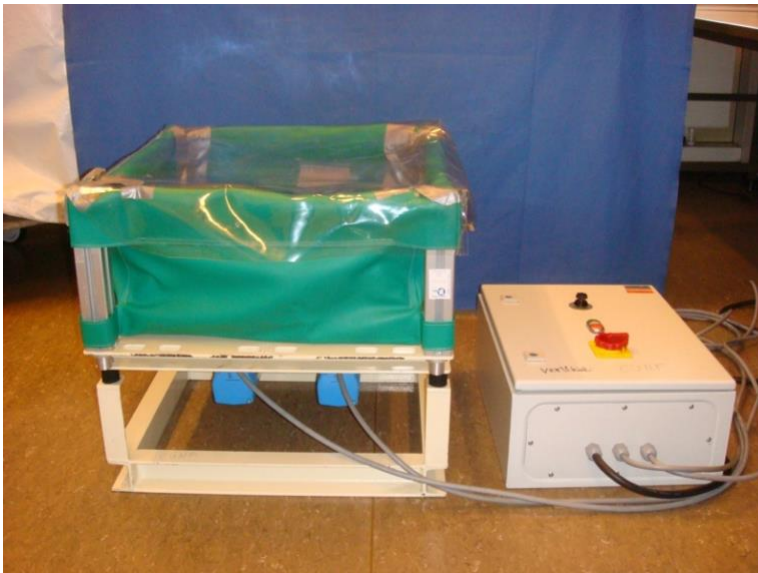


Abb. 4: Vibrationseinheit bestehend aus Käfig (links) und Motor (rechts), mit freundlicher Genehmigung des Labors der Abteilung Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

2.1.6 Farbstoff-Applikation

Zur Überprüfung der Knochenneubildung in anderen Versuchen der Arbeitsgruppe wurde den Tieren jeweils eine Farbmarkierung s.c. gespritzt. Dies erfolgte nach dem in Tabelle 8 auf Seite 28 aufgeführten Schema.

Tab. 8: Spritzplan der Farbmarkierungen (Merck, Darmstadt)

Tag nach Osteotomie	Farbmarkierung	Dosierung
12	Xylenol-Orange	90 mg/kg KG
22	Calcein	10 mg/kg KG
32	Alizarinkomplexon	30 mg/kg KG
42 = 1 h vor Tötung	Tetracyclin	25 mg/kg KG

2.1.7 Probenentnahme

Am 42. Tag nach der Osteotomie (= 15. Versuchswoche) wurden die Ratten unter tiefer CO₂-Narkose dekapitiert. Das Blutserum wurde zur Bestimmung der Kreatinkinase aufbewahrt und später aufbereitet und ausgewertet.

Für den weiteren Versuch wurden nach Hautschnitt und Präparation der M. soleus und der M. gastrocnemius aus dem Hinterbein sowie ein Teil des M. longissimus aus dem Rücken gewonnen. Die Entnahme erfolgte randomisiert jeweils von der rechten bzw. linken Seite. Vom M. soleus und des M. gastrocnemius wurde das Gewicht ermittelt. Alle drei Muskeln wurden sofort nach Entnahme in Flüssigstickstoff schockgefroren und für die weitere Verwendung bei -72 °C gelagert.

Für weitere Untersuchungen innerhalb der Arbeitsgruppe wurden den Tieren ebenfalls die Tibia, das Femur und Wirbelkörper entnommen.

2.2 Histologische Aufarbeitung

2.2.1 Mikrotom

Zur Weiterverarbeitung wurden die Muskelpräparate von -72 °C auf -22 °C im Mikrotom (Leica CM1900, Wetzlar) erwärmt, auf eine Dicke von 12 µm geschnitten und auf Objektträger (SuperFrost Ultra plus®, Menzel-Gläser, Braunschweig) aufgebracht. Diese wurden im Anschluss bei Raumtemperatur mindestens für eine Stunde getrocknet und anschließend wieder bei -72 °C eingefroren.

2.2.2 Färbung der Schnitte

Die Färbung der Schnitte erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Protokollen. Die Hersteller der einzelnen Chemikalien sind zusammenfassend in Tabelle 13 (siehe Seite 79) im Anhang aufgeführt.

2.2.2.1 Amylase-PAS-Färbung

Die Amylase-PAS-Färbung erfolgte nach dem in Tabelle 9 aufgeführten Färbeprotokoll. Die Herstellung der einzelnen Chemikalien erfolgte nach dem in Tabelle 10 aufgeführten Schema (nach Andersen 1975).

Tab. 9: Färbeprotokoll für Amylase-PAS-Färbung (nach Andersen 1975)

	Chemikalien	Dauer
1.	Fixierlösung	1 h, 4 °C, dann 10 min RT
2.	Aqua dest.	10 x spülen
3.	Amylase	25 min, 37 °C
4.	Aqua dest.	10 x spülen
5.	Perjodsäure	30 min
6.	Aqua dest.	10 x spülen
7.	Schiffs Reagenz	1 - 25 min, je nach Färbegrad
8.	Schwefeldioxid-Wasser	30 min
9.	Leitungswasser	10 min, fließend
10.	Aqua dest.	3 min

Tab. 10: Chemikalien-Herstellung für Amylase-PAS-Färbung (nach Andersen 1975)

1.	Fixierungslösung (frisch hergestellt)	
	Ethanol	43 ml
	Chloroform	8 ml
	Essigsäure	2,7 ml
2.	AmylaseLösung (frisch hergestellt)	
	Amylase	185 mg
	Aqua dest.	60 ml
3.	Perjodsäurelösung (frisch hergestellt)	
	Perjodsäure	600 mg
	Aqua dest.	60 ml
4.	Schiffs Reagenz (fertig gemischt)	
5.	Schwefeldioxid-Wasser	
	Aqua dest.	600 ml
	Kaliumdisulfid-Lösung	30 ml
	Salzsäure	30 ml

2.2.2.2 ATPase-/Diaphorase-Färbung

Die Muskelfasern wurden mithilfe der ATPase-/Diaphorase-Färbung nach den in Tabelle 11 aufgeführten Schritten gefärbt (Anlehnung an die Horak-Methode (Horak 1983)):

Tab. 11: Färbeprotokoll für ATPase-/Diaphorase-Färbung (nach Horak 1983)

	Chemikalien	Dauer	pH-Wert
1.	Fixierung nach Meier	1 min	6,3 – 6,6
2.	Aqua dest.	2 x 5 min spülen	
3.	Diaphoraseinkubation (500 µl/Deckglas)	60 min, 37 °C	
4.	Aqua dest.	15 min	
5.	Säurevorinkubation (pH-Wert der Tris- und ATPase-Lösung einstellen)	15 min	4,2
6.	Tris-CaCl ₂ -Lsg	2 min	7,8
7.	ATPase-Inkubationslösung	30 min, 37 °C	9,4
8.	CaCl ₂ -Waschlösung	3x 30 s	
9.	Kobaltchloridlösung	2 min	
10.	Aqua dest.	3x 45 s spülen	
11.	Ammoniumsulfidlösung (Abzug!)	2 min	
12.	Leitungswasser (fließend)	10 min	
13.	Aqua dest.	5 min	

Die Herstellung der einzelnen Chemikalien erfolgte nach dem in Tabelle 12 aufgeführten Schema.

Tab. 12: Chemikalien-Herstellung für ATPase-/Diaphorase-Färbung (nach Horak 1983)

1. Fixierungslösung (nach Meier)	
Paraformaldehyd	600 mg
CaCl ₂ -2-hydrat	588 mg
Saccharose	3600 mg
Aqua dest.	60 ml
2. Diaphorase-Inkubationslösung	
NADH-Dinatriumsalz	13 mg
Phosphatpuffer (0,1 M, pH 7,4) (Herstellung siehe Tabelle 14 im Anhang S. 80)	2,08 ml
Nitro-BT (40 mg Nitro-Blaues Tetrazoliumchlorid + 40 ml Aqua dest.)	2,6 ml
Aqua dest.	3,12 ml

3. Säure Vorinkubation	
CaCl ₂ -Stammlösung (6,62 g CaCl ₂ -dihydrat (M 147.02 g/mol) + 250 ml Aqua dest.)	6,67 ml
Eisessig	0,27 ml
Aqua dest.	60 ml
4. Tris-CaCl₂-Lösung	
Tris	740 mg
CaCl ₂ -Stammlösung (6,62 g CaCl ₂ -dihydrat (M 147.02 g/mol) + 250 ml Aqua dest.)	6,1 ml
Aqua dest.	55 ml
5. ATPase Inkubationslösung	
Kaliumchlorid	226 mg
ATP (M= 551,2 g/mol)	93 mg
Glycinpuffer (125 ml Glycinstammlösung (Herstellung: Tabelle 15 im Anhang, S. 80) + 42 ml NaOH (0.4 M) + 333 ml Aqua dest.)	55 ml
CaCl ₂ -Stammlösung (6,62 g CaCl ₂ -dihydrat (M 147.02 g/mol) + 250 ml Aqua dest.)	6,1 ml
6. Kobaltchlorid-Lösung	
Kobaltchlorid	1200 mg
Aqua dest.	60 ml
7. Ammoniumsulfid-Lösung	
Ammoniumsulfid	0,08 ml
Aqua dest.	60 ml

2.2.3 Eindeckung

Nach dem Färben wurden die Präparate eingedeckt und vor der Datenerhebung für 48 h bei Zimmertemperatur getrocknet.

2.3 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden zuerst die Muskelpräparate im Blindversuch unter dem Mikroskop (Eclipse E 6000, Nikon AG, Zürich (Schweiz)) bei 10-facher Vergrößerung betrachtet. Im Anschluss wurden bei der Amylase-PAS-Färbung jeweils zwei Bereiche und bei der ATPase-/Diaphorase-Färbung jeweils drei Bereiche herausgesucht und mittels Digitalkamera (DVC 1301, DVC Company (Woburn, MA, USA)) fotografiert.

2.3.1 Datenerhebung der Amylase-PAS-Färbung

Unter Zuhilfenahme der Amylase-Färbung konnte das Verhältnis der Kapillaren zu den Muskelzellen ermittelt werden. Mit der Bildanalyse-Software NIS-Elements AR (Version 4.00.08, Nikon) wurde zunächst pro Aufnahme ein Abschnitt mit der Kantenlänge von 500 µm x 500 µm festgelegt und anschließend ausgezählt. Da diese Auszählung an zwei Aufnahmen erfolgte, ergibt sich die Auszählung für einen Bereich von 0,5 mm².

Abbildung 5 zeigt an einem Beispiel die Auszählung der Zellen (A) und der mit Pfeilen markierten Kapillaren.

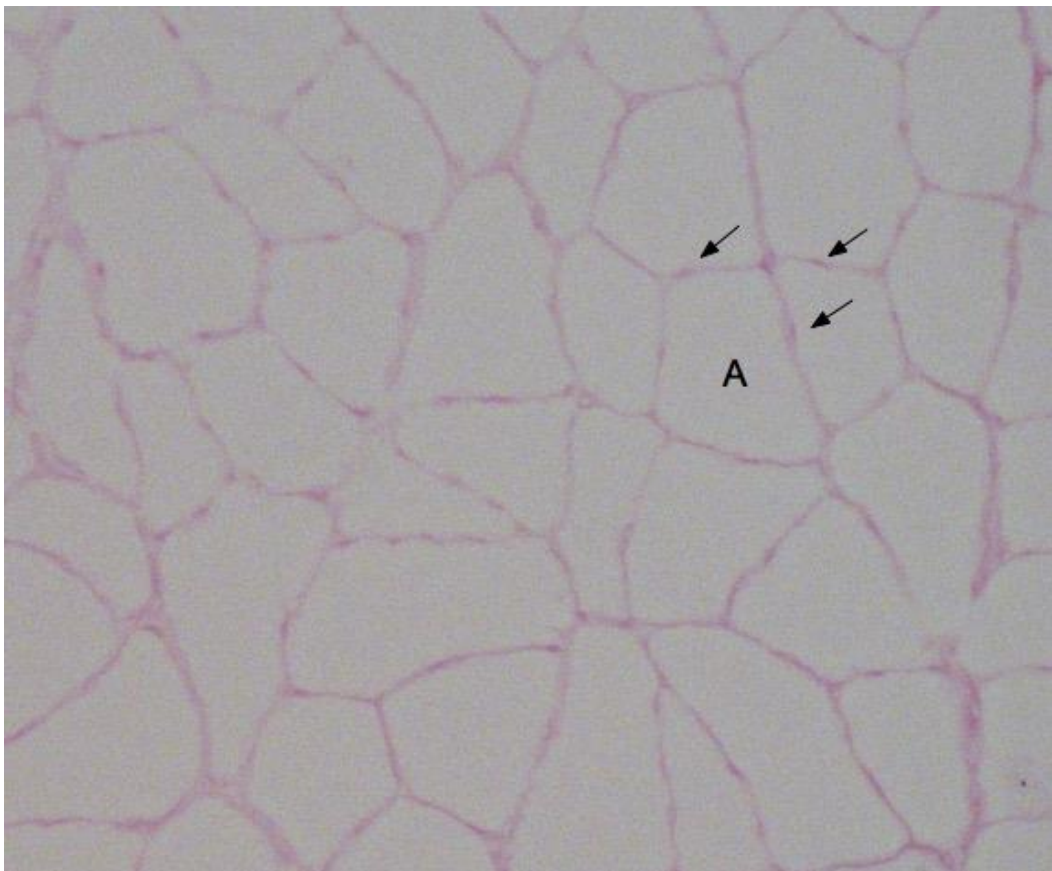


Abb. 5: Auszählung der Zellen und Kapillaren in der Amylase-PAS-Färbung
(Pfeile = Kapillaren, A = Muskelzelle)

Die somit ermittelte Anzahl an Zellen und Kapillaren wurde nun ins Verhältnis gesetzt:

$$\text{Kapillaren pro Zelle} = \frac{\text{Anzahl der Kapillaren}}{\text{Anzahl der Zellen}}$$

Im Anschluss wurden die Tiere der einzelnen Versuchsgruppen miteinander verglichen.

2.3.2 Datenerhebung der ATPase-/Diaphorase-Färbung

Die Flächenermittlung der Zellen in der ATPase-/Diaphorase-Färbung erfolgte ebenfalls mithilfe der Bildanalyse-Software NIS-Elements AR (Version 4.00.08, Nikon).

Beim *M. longissimus* sowie beim *M. gastrocnemius* waren jeweils drei verschiedene Zelltypen zu finden, die als Beispiel auf Abbildung 6 markiert sind. Bei beiden Muskeln wurde pro Aufnahme der Durchmesser und die Querschnittsfläche von 30 glykolytischen Zellen (FG-Faserzellen) sowie von 30 intermediären (FOG-Faserzellen) + oxidativen Zellen (SO-Faserzellen) ermittelt. Bei drei Aufnahmen ergibt sich somit eine Auszählung von 180 Zellen pro Tier.

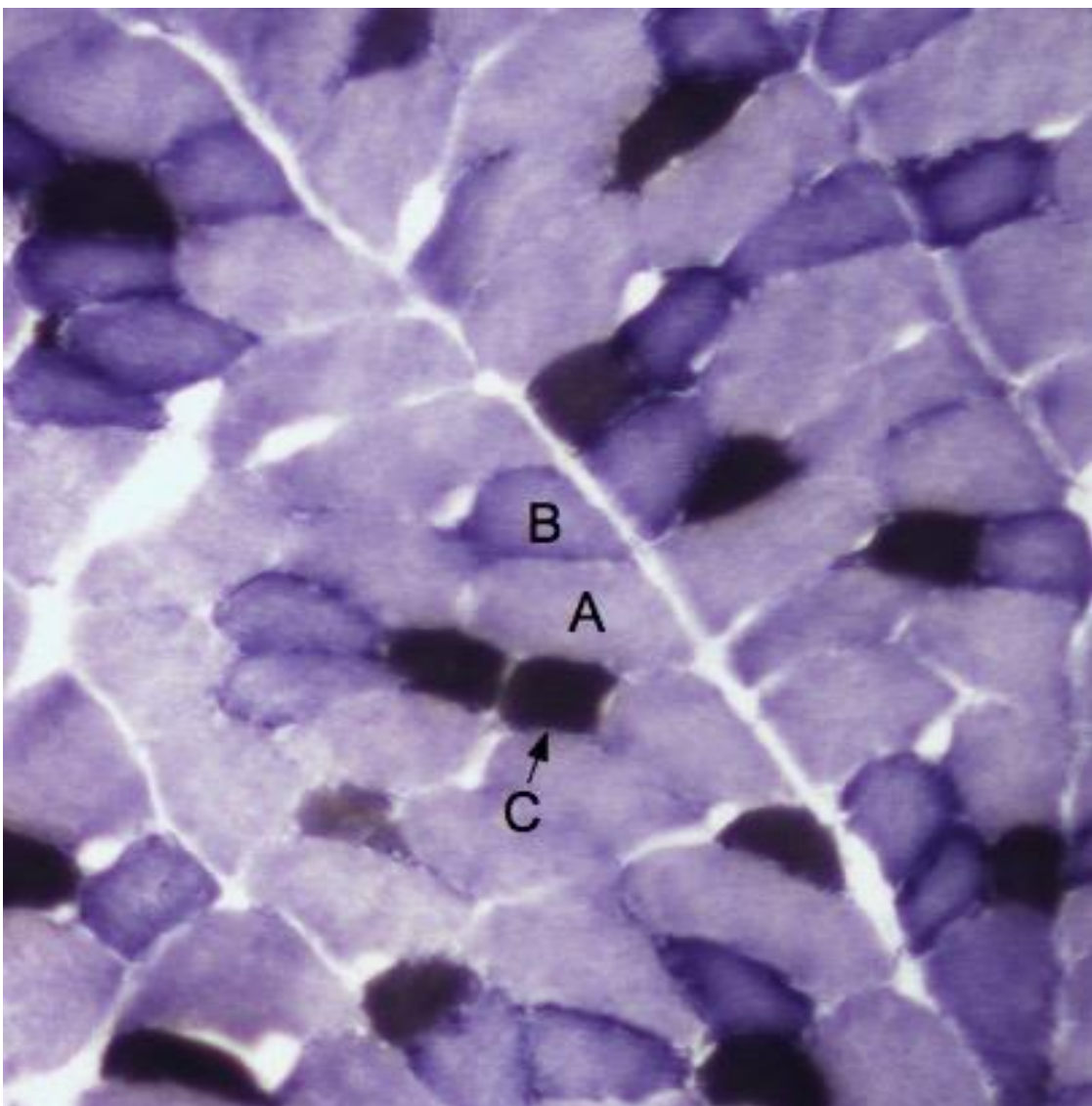


Abb. 6: ATPase-/Diaphorase-Färbung, *M. longissimus* mit drei Zelltypen
(A = FG-Faserzelle, B = FOG-Faserzelle, C = SO-Faserzelle)

Da beim *M. soleus* nur oxidative Zellen (SO-Fasertyp) vorhanden sind, wie man in Abbildung 7 erkennen kann, wurden hier pro Aufnahme 30 Zellen ausgewertet. Es ergibt sich somit eine Anzahl von 90 Zellen pro Tier.

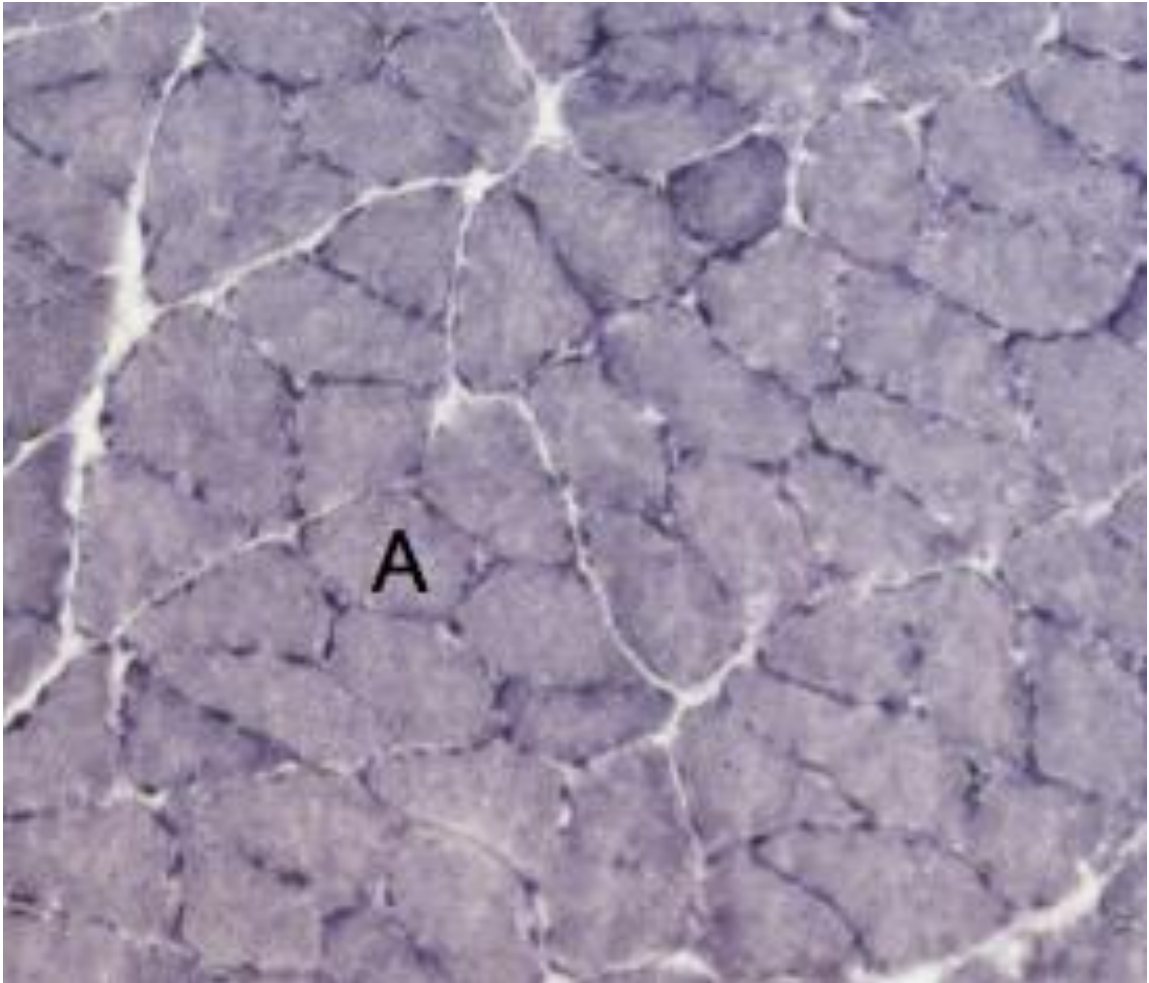


Abb. 7: ATPase-/Diaphorase-Färbung, *M. soleus* mit einem Zelltyp (A = SO-Fasertyp)

Zur Ermittlung des Durchmessers und der Querschnittsfläche wurden jeweils die Umrisse der jeweiligen Zelle umfahren. Das Ergebnis wurde durch die Software automatisch errechnet.

Zur weiteren Auswertung wurde der Mittelwert der Zellen ermittelt, sprich beim *M. soleus* der Mittelwert der oxidativen Zellen und beim *M. gastrocnemius* und *M. longissimus* einmal der Mittelwert der glykolytischen Zellen und einmal der Mittelwert der oxidativen + intermediären Zellen.

2.4 Auswertung

Nach erfolgter Datenerhebung wurden die ermittelten Werte mit dem Statistik-Programm GraphPad PRISM (Version 5.0a, Dezember 2007, GraphPad Software Inc.) ausgewertet.

Zuerst wurde für jede Versuchsgruppe der Mittelwert sowie die Standardabweichung errechnet. Im Anschluss wurde im *one-way-ANOVA*-Test analysiert, ob es signifikante Unterschiede in den Gruppen gab.

Um weitere Signifikanzen zu differenzieren, wurde der *Tukey-Kramer-post-hoc*-Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert mit $p < 0,05$ festgelegt.

3 ERGEBNISSE

Die durchschnittlichen Tiergewichte und Futterraufnahmen in den Versuchsgruppen aus der Arbeitsgruppe wurden bereits publiziert (Stuermer et al. 2014).

3.1 Allgemein

3.1.1 Gewichtsverlauf

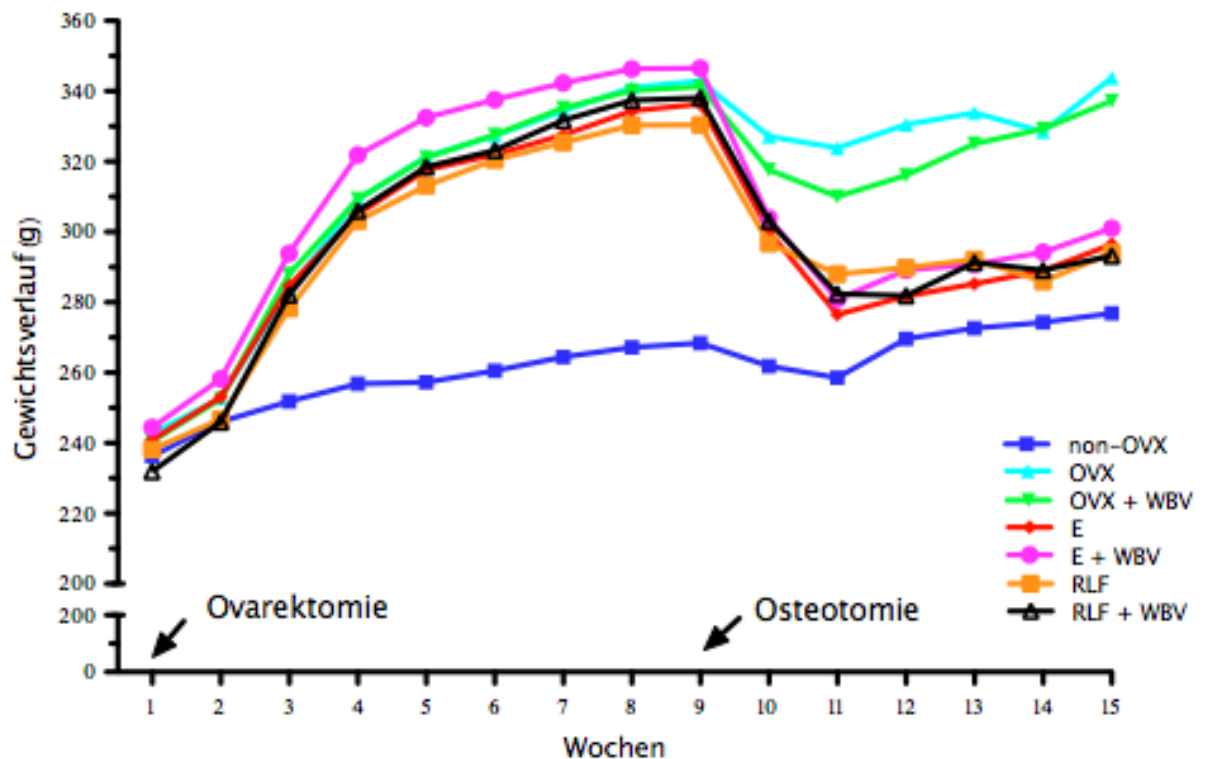


Abb. 8: Gewichtsverlauf während des Versuchsablauf

Abbildung 8 stellt den Gewichtsverlauf dar. Ab Woche 2 zeigen alle ovariectomierten Tiere (OVX, OVX+WBV, E, E+WBV, RLF, RLF+WBV) einen signifikanten Anstieg beim Körpergewicht gegenüber den non-OVX-Tieren. Nach der Osteotomie in Woche 9 kommt es bei allen Tieren zu einem Abfall des Gewichtes, wobei dieser am stärksten bei den Medikamenten-Therapiegruppen (E, E+WBV, RLF, RLF+WBV) ausfällt. Ab Woche 11 nehmen alle Tiere wieder an Gewicht zu. Allerdings erreichen die Medikamenten-Therapiegruppen im Gegensatz zur non-OVX, OVX und OVX+WBV-Gruppe das Ausgangsgewicht zum Zeitpunkt der Osteotomie nicht mehr. Weiterhin wird deutlich, dass die non-OVX-Gruppe auf ihrem niedrigen Gewichts-Niveau verbleibt und die OVX und OVX+WBV-Gruppe mit ihrem Gewicht weit oberhalb der Medikamenten-therapie-Gruppe liegt.

3.1.2 Futteraufnahme

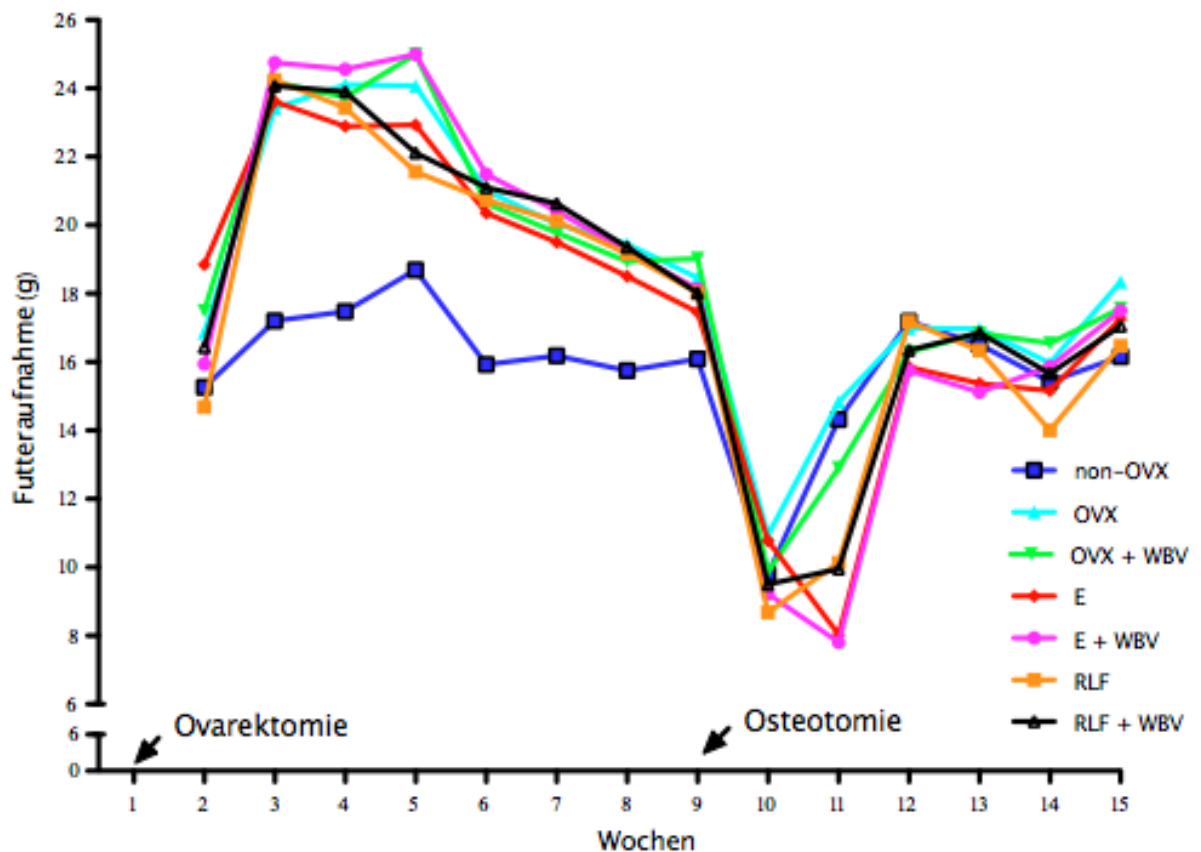


Abb. 9: Verlauf der Futteraufnahme während des Versuchsablauf

Abbildung 9 stellt den Verlauf der Futteraufnahme der Versuchstiere dar. Beim Vergleich der täglichen Futteraufnahme liegen die Werte der non-OVX-Gruppe im Vergleich zu den ovarektomierten Tieren signifikant erniedrigt. In der Woche nach der Osteotomie sinkt die Futteraufnahme bei allen Versuchsgruppen rapide ab. Eine Woche später nimmt sie zu und erreicht drei Wochen nach Osteotomie wieder das Ausgangsniveau vor der Osteotomie (Woche 9). In der Woche 11 sind die Gruppen non-OVX, OVX und OVX+WBV gegenüber den Medikamententherapiegruppen signifikant erhöht.

Die vorab gezeigte signifikante Verminderung in der non-OVX-Gruppe ist nach der Osteotomie gegenüber allen anderen Gruppen nicht mehr vorhanden.

3.1.3 Muskelgewichte

Die einzelnen Muskelgewichte des M. soleus, M. gastrocnemius und M. longissimus werden zuerst als absolute Werte verglichen und im Anschluss nochmals im Verhältnis zum Tiergewicht. Dabei wird jeweils die non-OVX-Gruppe mit allen anderen Gruppen sowie die OVX-Gruppe mit allen Therapie-Gruppen (OVX+WBV, E, E+WBV, RLF, RLF+WBV) verglichen. Ebenso werden die Vibrationstherapiegruppen (OVX-WBV- mit der E+WBV- und der RLF+WBV-Gruppe) sowie die E- mit der E+WBV-Gruppe, die RLF- mit der RLF+WBV-Gruppe und die E- mit der RLF-Gruppe verglichen.

3.1.3.1 Muskelgewicht, M. soleus

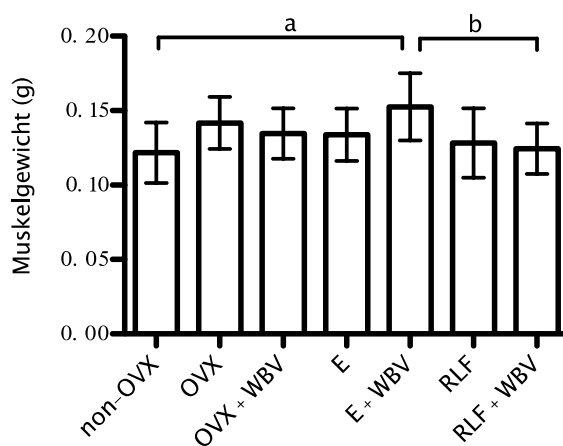


Abb. 10: Muskelgewicht, M. soleus
 a: non-OVX signifikant gegenüber E+WBV
 b: E+WBV signifikant gegenüber RLF+WBV

Abbildung 10 zeigt das Muskelgewicht des M. soleus auf. Das Gewicht des Muskels in der E+WBV-Gruppe ist signifikant erhöht im Vergleich zur non-OVX Gruppe sowie im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe.

Die non-OVX-Gruppe weist im Vergleich zu allen anderen Gruppen das geringste Muskelgewicht auf. Mit Ausnahme der E+WBV-Gruppe liegen alle Gewichte unterhalb der OVX-Gruppe.

Das Gewicht aus der E+WBV-Gruppe ist höher als das der OVX+WBV-Gruppe und auch höher als das der RLF+WBV-Gruppe. Das Gewicht des Muskels in der E-Gruppe ist niedriger als in der E+WBV-Gruppe. Die Gewichte innerhalb der RLF- und RLF+WBV-Gruppe sind annähernd gleich. Die E-Gruppe ist leicht erhöht im Vergleich zur RLF-Gruppe.

3.1.3.2 Muskelgewicht/Tiergewicht, *M. soleus*

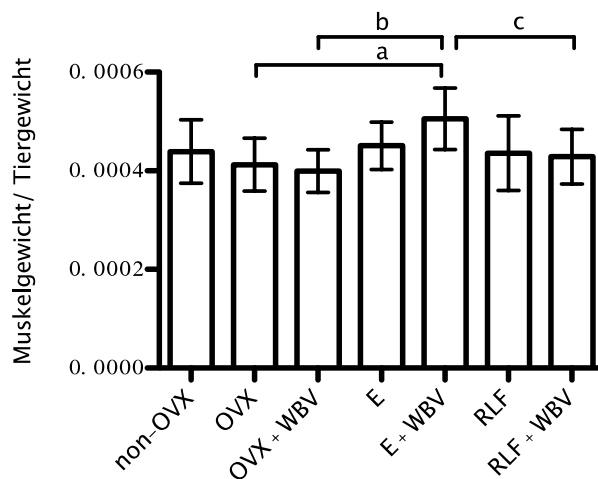


Abb. 11: Muskelgewicht im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. soleus*

a: OVX signifikant gegenüber E+WBV

b: OVX+WBV signifikant gegenüber E+WBV

c: E+WBV signifikant gegenüber RLF+WBV

Setzt man das Muskelgewicht ins Verhältnis zum Tiergewicht, ergeben sich die in Abbildung 11 dargestellten Werte. Die OVX-Gruppe ist signifikant erniedrigt gegenüber der E+WBV-Gruppe. Die E+WBV-Gruppe ist ebenfalls signifikant erhöht im Vergleich zur OVX+WBV-Gruppe sowie zur RLF+WBV-Gruppe.

Die E+WBV-Gruppe hat innerhalb des Vergleichs den höchsten Wert. Vergleicht man die non-OVX-Gruppe mit den anderen Gruppen, so sind die E- und E+WBV-Gruppe erhöht, die OVX-, OVX+WBV-, RLF- und RLF+WBV sind erniedrigt.

Im Vergleich der OVX-Gruppe mit den Therapie-Gruppen weisen die OVX+WBV-Gruppe erniedrigte, die RLF- und RLF+WBV-Gruppe annähernd gleiche Werte und die E- und E+WBV-Gruppe erhöhte Werte auf.

Die E-Gruppe ist erniedrigt im Vergleich zur E+WBV-Gruppe. Die RLF-Gruppe ist nur minimal erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe. Die E-Gruppe ist erhöht im Vergleich zur RLF-Gruppe.

3.1.3.3 Muskelgewicht, M. gastrocnemius

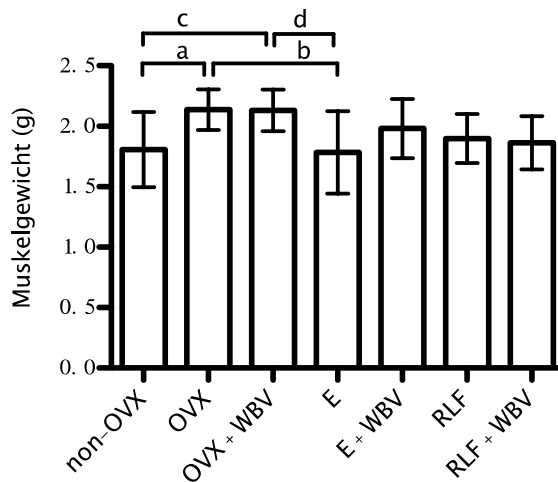


Abb. 12: Muskelgewicht, M. gastrocnemius
 a: non-OVX signifikant gegenüber OVX
 b: OVX- signifikant gegenüber E
 c: non-OVX signifikant gegenüber OVX+WBV
 d: OVX+WBV signifikant gegenüber E

Der Vergleich der Muskelgewichte des M. gastrocnemius wird in Abbildung 12 dargestellt. Die non-OVX-Gruppe zeigt ein signifikant erniedrigtes Gewicht des Muskels im Vergleich zur OVX-Gruppe sowie zur OVX+WBV-Gruppe. Das Gewicht in der OVX-Gruppe ist signifikant erhöht im Vergleich zur E-Gruppe (und auch das Muskelgewicht der OVX+WBV-Gruppe ist signifikant erhöht im Vergleich zur E-Gruppe.).

Mit Ausnahme der E-Gruppe weisen alle anderen Gruppen ein höheres Gewicht im Vergleich zur non-OVX-Gruppe auf. Die OVX-Gruppe besitzt das höchste Gewicht, welches leicht über der OVX+WBV-Gruppe liegt. Das Gewicht der E-, E+WBV, RLF- und RLF+WBV-Gruppe liegen darunter.

Das Gewicht des M. gastrocnemius in der E-Gruppe ist erniedrigt im Vergleich zur E+WBV-Gruppe. Das Gewicht der RLF-Gruppe ist nur minimal erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe. Die Werte der E-Gruppe sind erniedrigt im Vergleich zur RLF-Gruppe.

3.1.3.4 Muskelgewicht/Tiergewicht, *M. gastrocnemius*

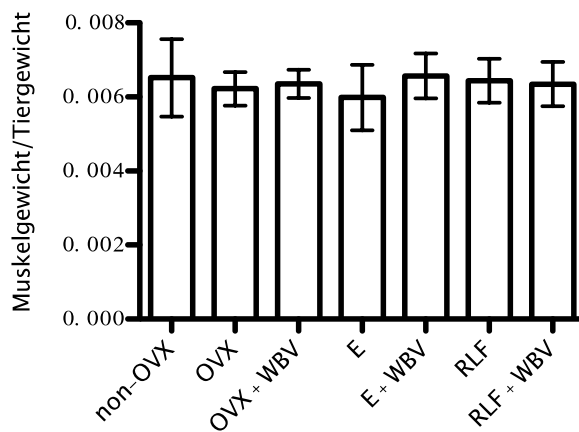


Abb. 13: Muskelgewicht im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. gastrocnemius*

Setzt man das Muskelgewicht ins Verhältnis zum Tiergewicht, wie in Abbildung 13 dargestellt, lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Innerhalb der Gruppen finden sich nur minimale Unterschiede.

Die E+WBV-Gruppe besitzt dabei den höchsten Wert. Bis auf diese Gruppe und die RLF-Gruppe weisen alle anderen Gruppen niedrigere Werte als die non-OVX-Gruppe auf. Mit Ausnahme der E-Gruppe liegen alle Gewichts-Verhältnisse in den Therapiegruppen (OVX+WBV, E+WBV, RLF, RLF+WBV) über dem Verhältnis der OVX-Gruppe.

Die Werte der E+WBV-Gruppe sind erhöht im Vergleich zur E-Gruppe. Die Werte der RLF-Gruppe sind nur minimal erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe. Die E-Gruppe weist niedrigere Werte im Vergleich zur RLF-Gruppe auf.

3.1.4 Serum-Kreatininkinase

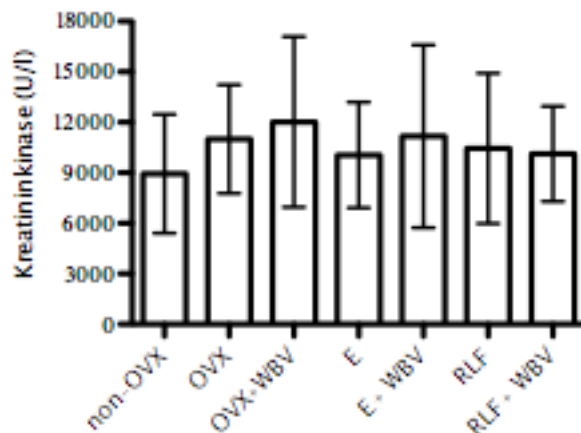


Abb. 14: Kreatininkinase im Serum

Beim Vergleich der Serum-Kreatininkinase (siehe Abb. 14) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Die Blutwerte der non-OVX-Gruppe sind am geringsten. Die Werte der OVX-Gruppe sind höher als in der E-, RLF- und RLF+WBV-Gruppe und liegen niedriger als in der OVX+WBV- und E+WBV-Gruppe. Die E+WBV-Gruppe weist niedrigere Werte als die OVX+WBV-Gruppe und höhere Werte als die RLF+WBV-Gruppe auf.

Die E-Gruppe weist niedrigere Werte im Vergleich zur E+WBV-Gruppe auf. Die Werte der RLF-Gruppe sind leicht erhöht gegenüber der RLF+WBV-Gruppe. Die Kreatininkinase der E-Gruppe ist niedriger als in der RLF-Gruppe.

3.2 Amylase-PAS-Färbung

Die in der Amylase-PAS-Färbung ermittelten Verhältnisse zwischen der Anzahl der Kapillaren und der Anzahl der Muskelfasern werden innerhalb der einzelnen Muskelgruppen (M. soleus, M. longissimus und M. gastrocnemius) verglichen. Dabei werden jeweils die non-OVX-Gruppe mit allen anderen Gruppen, die OVX-Gruppe mit allen Therapie-Gruppen (OVX+WBV, E, E+WBV, RLF, RLF+WBV) verglichen. Außerdem werden die Vibrationstherapiegruppen (die OVX-WBV- mit der E+WBV- und der RLF+WBV-Gruppe) sowie die E- mit der E+WBV-Gruppe, die RLF- mit der RLF+WBV-Gruppe und die E- mit der RLF-Gruppe verglichen.

3.2.1 M. soleus

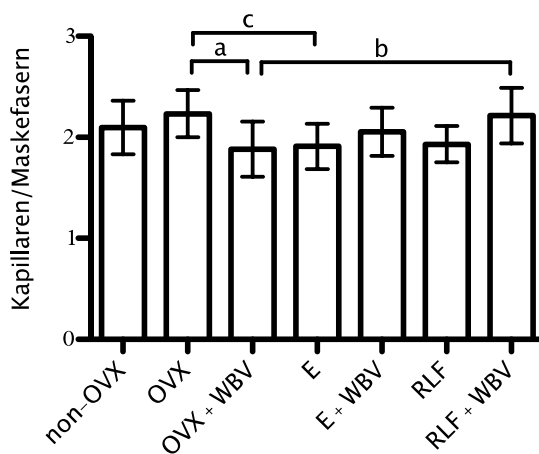


Abb. 15: Anzahl Kapillaren im Verhältnis zu Muskelfasern, M. soleus
 a: OVX signifikant gegenüber OVX+WBV
 b: OVX+WBV signifikant gegenüber RLF+WBV
 c: OVX signifikant gegenüber E

Beim Vergleich der Anzahl der Kapillaren im Verhältnis zur Anzahl der Muskelzellen des M. soleus (siehe Abb. 15) zeigt sich eine signifikante Erhöhung der OVX-Gruppe im Vergleich zur OVX+WBV-Gruppe sowie zur E-Gruppe. Ebenfalls lässt sich eine signifikante Erniedrigung der OVX+WBV-Gruppe gegenüber der RLF+WBV-Gruppe nachweisen.

Im Vergleich zur non-OVX-Gruppe weisen die OVX- und RLF+WBV-Gruppe erhöhte Werte auf, die anderen Gruppen (OVX+WBV, E, E+WBV und RLF) zeigen erniedrigte Werte. Die OVX-Gruppe weist den höchsten Wert im Vergleich zu allen Therapie-Gruppen (OVX+WBV, E, E+WBV, RLF und RLF+WBV) auf.

Die E+WBV-Gruppe weist ein höheres Verhältnis im Vergleich zur OVX+WBV- und ein niedrigeres im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe auf. Das Verhältnis der E+WBV-Gruppe ist erhöht gegenüber der E-Gruppe. Die RLF+WBV-Gruppe weist höhere Werte im Vergleich zur RLF-Gruppe auf. Innerhalb der E-Gruppe sind die Verhältnisse leicht erniedrigt im Vergleich zur RLF-Gruppe.

3.2.2 M. longissimus

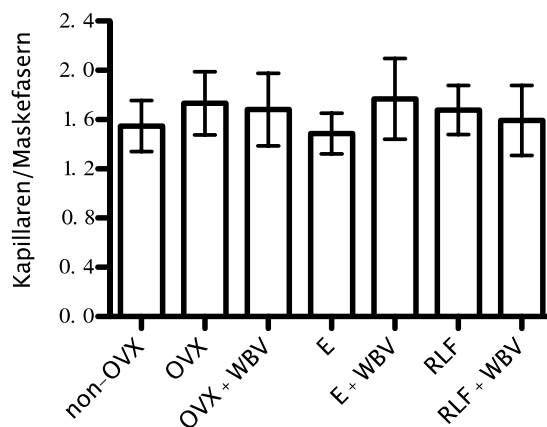


Abb. 16: Anzahl Kapillaren im Verhältnis zu Muskelfasern, M. longissimus

Beim Vergleich der Verhältnisse innerhalb des M. longissimus (siehe Abb. 16) zeigen sich in der non-OVX- und E-Gruppe die niedrigsten Werte sowie in der E+WBV-Gruppe der höchste Wert. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Mit Ausnahme der E-Gruppe weisen alle Gruppen höhere Werte im Vergleich zur non-OVX-Gruppe auf. Außer der E+WBV-Gruppe liegen alle Werte unterhalb der Werte in der OVX-Gruppe.

Die Werte der OVX+WBV-Gruppe sind erniedrigt im Vergleich zur E+WBV und erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe. Das Verhältnis der E-Gruppe ist erniedrigt im Vergleich zur E+WBV-Gruppe. Das Verhältnis der RLF-Gruppe ist erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe. Die E-Gruppe weist niedrigere Werte im Vergleich zur RLF-Gruppe auf.

3.2.3 M. gastrocnemius

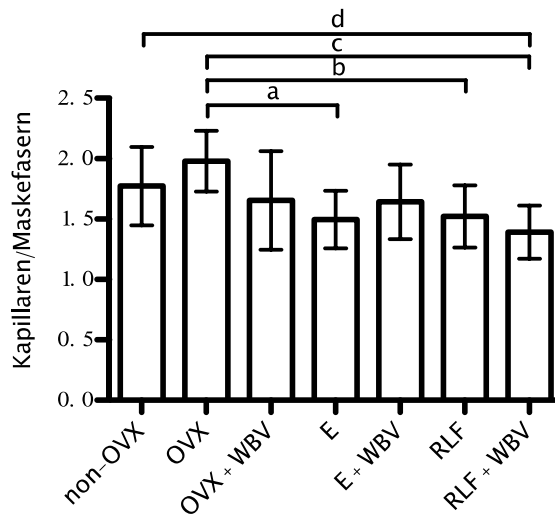


Abb. 17: Anzahl Kapillaren im Verhältnis zu Muskelfasern, *M. gastrocnemius*

- a: OVX signifikant gegenüber E
- b: OVX signifikant gegenüber RLF
- c: OVX signifikant gegenüber RLF+WBV
- d: non-OVX signifikant gegenüber RLF+WBV

In der Gruppe des *M. gastrocnemius* (siehe Abb. 17) zeigen sich die Werte der OVX-Gruppe beim Vergleich der Kapillaren im Verhältnis zu den Muskelfasern signifikant erhöht im Vergleich zur E-, RLF- und RLF+WBV-Gruppe. Ebenfalls sind die Werte der non-OVX-Gruppe signifikant erhöht gegenüber der RLF+WBV-Gruppe.

Mit Ausnahme der OVX-Gruppe sind die Verhältnisse aller Gruppen erniedrigt im Vergleich zur non-OVX-Gruppe. Die Werte der OVX-Gruppe sind im Vergleich zu allen anderen Gruppen erhöht.

Die E+WBV-Gruppe weist höhere Werte als die RLF+WBV-Gruppe auf und nur leicht erniedrigte Werte im Vergleich zur OVX+WBV-Gruppe. Die Werte der E+WBV-Gruppe sind gegenüber der E-Gruppe erhöht. In der RLF-Gruppe sind die Werte im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe erhöht. Die E-Gruppe weist leicht erniedrigte Werte im Vergleich zur RLF-Gruppe auf.

3.3 ATPase-/Diaphorase-Färbung

Die Muskelfaserzellen der drei entnommenen Muskeln (M. soleus, M. longissimus, M. gastrocnemius) werden zuerst innerhalb der Therapie-Gruppen im Durchmesser und der Fläche in absoluten Werten verglichen sowie später ins Verhältnis zum Tiergewicht gesetzt und verglichen. Da die ATPase-/Diaphorase-Färbung beim M. longissimus und M. gastrocnemius eine Unterscheidung der Muskelzellen zulässt, werden die FG-Fasertypen und die FOG-+SO-Fasertypen separat dargestellt und verglichen. Beim M. soleus wird nur der eine vorhandene SO-Fasertyp ausgewertet.

Es werden jeweils die non-OVX-Gruppe mit allen anderen Gruppen, die OVX-Gruppe mit allen Therapie-Gruppen (OVX+WBV, E, E+WBV, RLF, RLF+WBV), die Vibrationstherapiegruppen (OVX+WBV- gegen E+WBV- und RLF+WBV-Gruppe) sowie die E- gegen die E+WBV-Gruppe, die RLF- gegen die RLF+WBV-Gruppe und die E- gegen die RLF-Gruppe verglichen.

3.3.1 M. soleus

3.3.1.1 Durchmesser

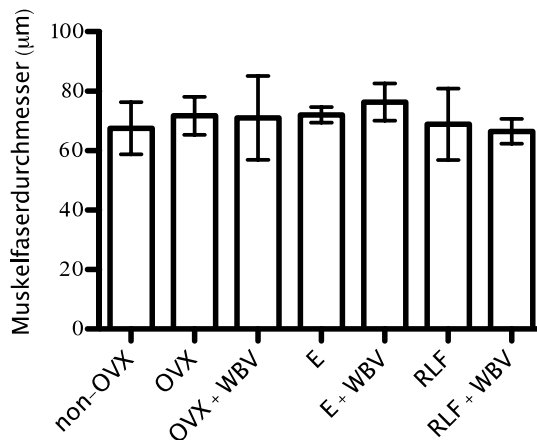


Abb. 18: Muskelfaserdurchmesser, M. soleus

Beim Vergleich des Faserdurchmessers des M. soleus (siehe Abb. 18) lassen sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen nachweisen. Der höchste Durchmesser findet sich in der E+WBV-Gruppe, der niedrigste Durchmesser in der RLF+WBV-Gruppe.

Im Vergleich zur non-OVX-Gruppe weisen die RLF- und RLF+WBV-Gruppe höhere Durchmesser und die OVX-, OVX+WBV-, E- und E+WBV-Gruppe niedrigere Durchmesser auf. Mit Ausnahme der E+WBV und der E-Gruppe sind die Werte der anderen Gruppen (OVX+WBV, RLF und RLF+WBV) erniedrigt im Vergleich zur OVX-Gruppe.

Die Durchmesser der OVX+WBV-Gruppe sind erniedrigt im Vergleich zur E+WBV- und erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe. Der Faserdurchmesser der E+WBV-Gruppe ist erhöht gegenüber der E-Gruppe. Der Durchmesser der RLF-Gruppe ist leicht erhöht gegenüber der RLF+WBV-Gruppe. Die E-Gruppe weist erhöhte Werte im Vergleich zur RLF-Gruppe auf.

3.3.1.2 Durchmesser/Gewicht

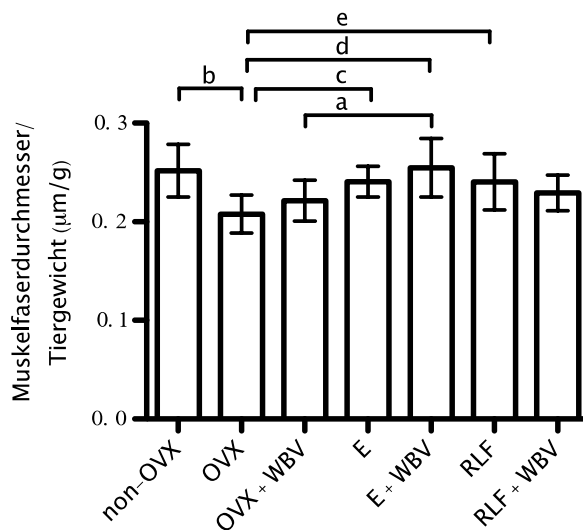


Abb. 19: Muskelfaserdurchmesser im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. soleus*

- a: OVX+WBV signifikant zu E+WBV
- b: non-OVX signifikant zu OVX
- c: OVX signifikant zu E
- d: OVX signifikant zu E+WBV
- e: OVX signifikant zu RLF

Setzt man den Durchmesser ins Verhältnis zum Tiergewicht (siehe Abb. 19), zeigen sich die Werte der OVX-Gruppe signifikant erniedrigt zur non-OVX-, E-, E+WBV- und RLF-Gruppe. Weiterhin ist die OVX+WBV-Gruppe signifikant erniedrigt gegenüber der E+WBV-Gruppe.

Mit Ausnahme der E+WBV-Gruppe sind die Verhältnisse aller anderen Gruppen (OVX, OVX+WBV, E, RLF, RLF+WBV) erniedrigt im Vergleich zur non-OVX-Gruppe. Die OVX-Gruppe weist die niedrigsten Werte im Vergleich zu den Therapie-Gruppen (OVX+WBV, E, E+WBV, RLF und RLF+WBV) auf.

Die Werte der RLF+WBV-Gruppe sind erniedrigt im Vergleich zur E+WBV-Gruppe und erhöht im Vergleich zur OVX+WBV-Gruppe. Die Werte der E+WBV-Gruppe sind erhöht im Vergleich zur E-Gruppe. Das Verhältnis der RLF-Gruppe ist erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe. Die RLF-Gruppe weist minimal erniedrigte Werte gegenüber der E-Gruppe auf.

3.3.1.3 Fläche

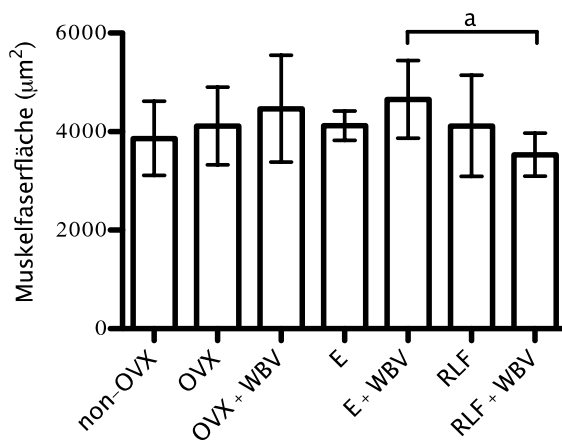


Abb. 20: Muskelfaserfläche, *M. soleus*
a: E+WBV signifikant zu RLF+WBV

Beim Vergleich der Muskelfaserfläche im *M. soleus* (siehe Abb. 20) lässt sich ein signifikanter Unterschied der E+WBV-Gruppe gegenüber der RLF+WBV-Gruppe nachweisen.

Mit Ausnahme der RLF+WBV-Gruppe liegen alle Werte über denen der non-OVX-Gruppe und über denen der OVX-Gruppe.

Die Faserfläche der OVX+WBV-Gruppe weist höhere Werte gegenüber der RLF+WBV-Gruppe und niedrigere Werte gegenüber der E+WBV-Gruppe auf. Die Fläche der E+WBV-Gruppe ist größer als innerhalb der E-Gruppe. Die Werte der RLF+WBV-Gruppe liegen unterhalb denen der RLF-Gruppe. Beim Vergleich der Fläche der RLF-Gruppe ist diese leicht erniedrigt im Vergleich zur E-Gruppe.

3.3.1.4 Fläche/Gewicht

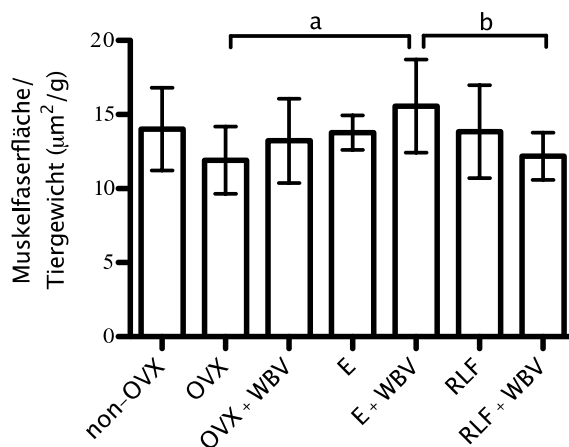


Abb. 21: Muskelfaserfläche im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. soleus*

a: OVX signifikant zu E+WBV

b: E+WBV signifikant zu RLF+WBV

Setzt man die Fläche ins Verhältnis zum Tiergewicht (siehe Abb. 21), so bleibt die Signifikanz innerhalb der E+WBV-Gruppe gegenüber der RLF+WBV-Gruppe weiterhin bestehen. Hinzu kommt eine signifikante Erhöhung im Vergleich der E+WBV-Gruppe mit der OVX-Gruppe.

Mit Ausnahme der E+WBV-Gruppe, die im Versuch den höchsten Wert zeigt, weisen alle anderen Gruppen (OVX, OVX+WBV, E, RLF, RLF+WBV) niedrigere Werte als die non-OVX-Gruppe und höhere als in der OVX-Gruppe auf.

Das Verhältnis innerhalb der OVX+WBV-Gruppe liegt unterhalb des Verhältnisses in der E+WBV-Gruppe aber über dem in der RLF+WBV-Gruppe. Die Werte der E+WBV-Gruppe sind größer als die der E-Gruppe. Der Vergleich des Verhältnisses der RLF- zur RLF+WBV-Gruppe zeigt höhere Werte. Die Werte der E-Gruppe sind nur minimal erniedrigt im Vergleich zur RLF-Gruppe.

3.3.2 M. longissimus

3.3.2.1 Durchmesser

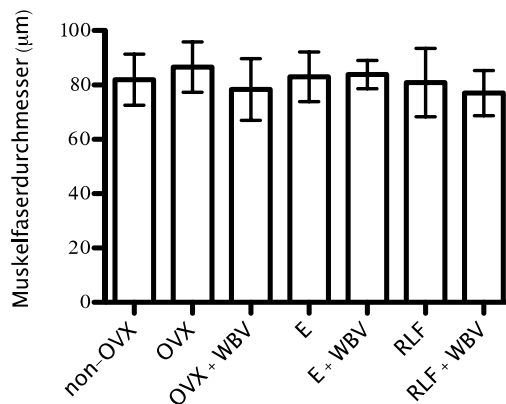


Abb. 22: Muskelfaserdurchmesser des FG-Fasertyps, M. longissimus

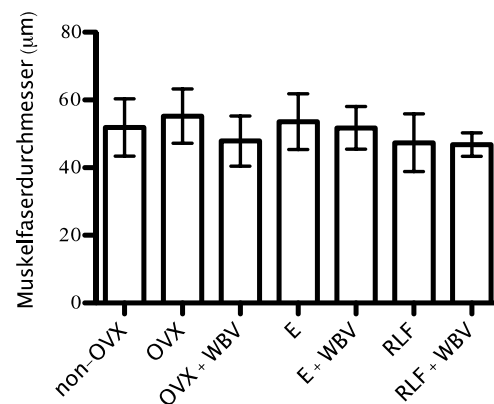


Abb. 23: Muskelfaserdurchmesser des FOG++SO-Fasertyps, M. longissimus

Beim Vergleich der Muskelfaserdurchmesser des M. longissimus (siehe Abb. 22 und 23) zeigen sich in beiden Fasertyp-Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Der Durchmesser der OVX-Gruppe ist in beiden Gruppen am höchsten. Der Wert der RLF+WBV-Gruppe ist in beiden Gruppen am geringsten. In der Gruppe des FG-Fasertyps (siehe Abb. 22) liegt der Durchmesser der OVX+WBV-, RLF- und RLF+WBV-Gruppe unter der non-OVX-Gruppe, die Werte der OVX-E- und E+WBV-Gruppe liegen über denen der non-OVX-Gruppe. In der Gruppe des FOG++SO-Fasertyps (siehe Abb. 23) weisen die OVX+WBV-, die E+WBV-, die RLF- und die RLF+WBV-Gruppe niedrigere Werte als die non-OVX-Gruppe auf. Die Werte der OVX- und E-Gruppe sind erhöht im Vergleich zur non-OVX-Gruppe. Bei beiden Fasertyp-Gruppen sind die Durchmesser der OVX-Gruppe am höchsten im Vergleich zu allen anderen Gruppen.

Bei beiden Fasertypen sind die Werte der OVX+WBV-Gruppe niedriger als die der RLF+WBV-Gruppe, aber höher als die der E+WBV-Gruppe. In der FG-Fasertyp-Gruppe ist die E-Gruppe leicht erhöht gegenüber der E+WBV-Gruppe. In der FOG++SO-Fasertyp-Gruppe ist die E-Gruppe leicht erniedrigt im Vergleich zur E+WBV-Gruppe. Die RLF-Gruppe weist im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe bei beiden Fasertyp-Gruppen höhere Werte auf. Auch der Durchmesser innerhalb der E-Gruppe ist im Vergleich zur RLF-Gruppe bei beiden Fasertypen leicht erhöht.

3.3.2.2 Durchmesser/Gewicht

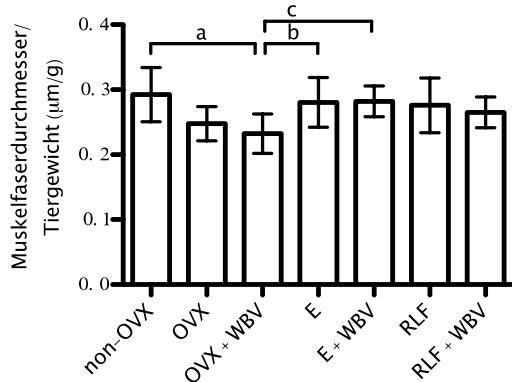


Abb. 24: Muskelfaserdurchmesser des FG-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. longissimus*

- a: non-OVX signifikant zu OVX+WBV
- b: OVX+WBV signifikant zu E
- c: OVX+WBV signifikant zu E+WBV

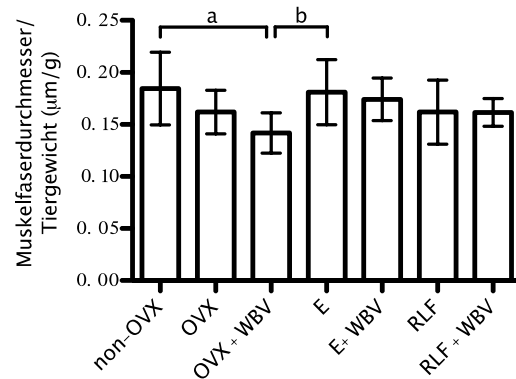


Abb. 25: Muskelfaserdurchmesser des FOG+SO-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. longissimus*

- a: non-OVX signifikant zu OVX+WBV
- b: OVX+WBV signifikant zu E

Setzt man den Durchmesser der Zellen ins Verhältnis zum Tiergewicht, lässt sich bei beiden Fasertypen (siehe Abb. 24 und 25) eine signifikante Erniedrigung der OVX+WBV-Gruppe im Verhältnis zur non-OVX- und zur E-Gruppe nachweisen. Der FG-Fasertyp (siehe Abb. 24) zeigt außerdem eine signifikante Erniedrigung der OVX+WBV-Gruppe im Vergleich zur E+WBV-Gruppe.

Bei beiden Fasertyp-Gruppen weist die OVX+WBV-Gruppe das geringste Verhältnis auf. Die non-OVX-Gruppe weist im Vergleich bei beiden Fasertyp-Gruppen die höchsten Werte auf. In der FG-Fasertyp-Gruppe sind mit Ausnahme der OVX+WBV-Gruppe alle Verhältnisse höher als die der OVX-Gruppe. In der FOG+SO-Fasertyp-Gruppe (siehe Abb. 25) sind mit Ausnahme der OVX+WBV- und RLF+WBV-Gruppe alle Verhältnisse höher als die der OVX-Gruppe.

Bei beiden Fasertyp-Gruppen liegt das Verhältnis der RLF+WBV-Gruppe oberhalb der OVX+WBV-Gruppe und unterhalb der E+WBV-Gruppe. In der FG-Fasertyp-Gruppe ist das Verhältnis der E-Gruppe minimal erniedrigt im Vergleich zur E+WBV-Gruppe. In der FOG+SO-Fasertyp-Gruppe sind die Werte der E-Gruppe minimal erhöht im Vergleich zur E+WBV-Gruppe. Bei beiden Fasertypen sind die Werte der RLF-Gruppe leicht erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe.

Die E-Gruppen weisen bei beiden Fasertypen leicht erhöhte Werte im Vergleich zur RLF-Gruppe auf.

3.3.2.3 Fläche

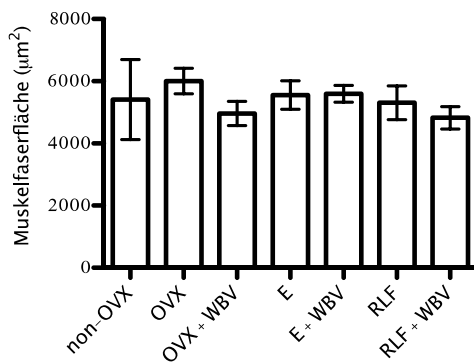


Abb. 26: Muskelfaserfläche des FG-Fasertyps, *M. longissimus*

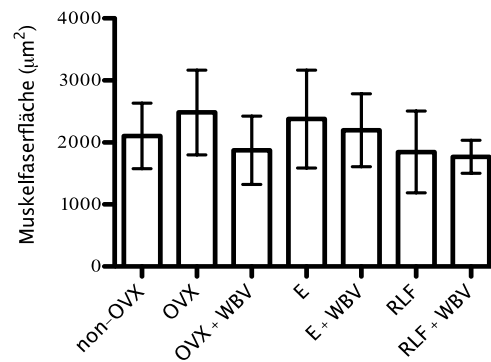


Abb. 27: Muskelfaserfläche des FOG-+SO-Fasertyps, *M. longissimus*

Bei beiden Fasertyp-Gruppen lassen sich beim Vergleich der Muskelfaserfläche (siehe Abb. 26 und 27) keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Faserfläche nachweisen.

Im Vergleich weisen beide Fasertypen in der OVX-Gruppe die höchsten und in der RLF+WBV-Gruppe die niedrigsten Werte auf.

Die Flächen der OVX-, E- und E+WBV-Gruppe sind bei beiden Fasertypen erhöht und die Flächen der OVX+WBV-, R- und RLF+WBV-Gruppe erniedrigt im Vergleich zur non-OVX-Gruppe. Die Werte der OVX-Gruppe im Vergleich zu den Therapie-Gruppen (OVX+WBV, E, E+WBV, RLF und RLF+WBV) sind bei beiden Fasertypen erhöht.

Die RLF+WBV-Gruppe ist bei beiden Fasertyp-Gruppen im Vergleich zur OVX+WBV-Gruppe erhöht und im Vergleich zur E+WBV-Gruppe erniedrigt. In der FG-Fasertyp-Gruppe (siehe Abb. 26) ist die Fläche der E-Gruppe im Vergleich zur E+WBV-Gruppe leicht erniedrigt, in der FOG-+SO-Fasertyp-Gruppe (siehe Abb. 27) ist dieses dagegen erhöht. Bei beiden Fasertypen ist der Wert der RLF-Gruppe erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe. Die E-Gruppe weist im Vergleich zur RLF-Gruppe bei beiden Fasertypen höhere Werte auf.

3.3.2.4 Fläche/Gewicht

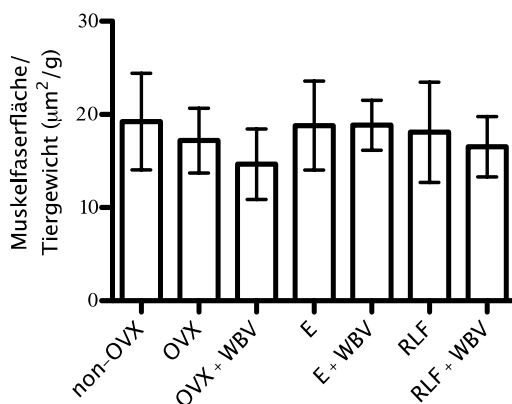


Abb. 28: Muskelfaserfläche des FG-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. longissimus*

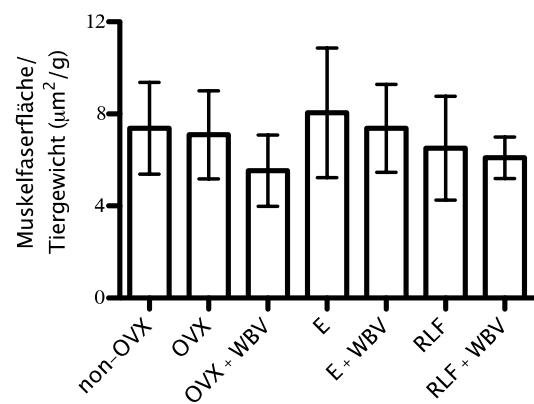


Abb. 29: Muskelfaserfläche des FOG-+SO-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. longissimus*

Setzt man bei beiden Gruppen die Muskelfaserfläche ins Verhältnis zum Tiergewicht, lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen (siehe Abb. 28 und 29).

In der Gruppe des FG-Fasertyps (siehe Abb. 28) liegen alle Verhältnisse der ovariectomierten Tiere (OVX, OVX+WBV, E+WBV, RLF, RLF+WBV) niedriger im Vergleich zur non-OVX-Gruppe. In der Gruppe des FOG-+SO-Fasertyps (siehe Abb. 29) liegen alle Verhältnisse mit Ausnahme der E-Gruppe niedriger im Vergleich zur non-OVX-Gruppe.

Beim Vergleich der Gruppen zur OVX-Gruppe sind die Werte in der FG-Fasertyp-Gruppe mit Ausnahme der OVX+WBV- und RLF+WBV-Gruppe erhöht. In der FOG-+SO-Fasertyp-Gruppe sind die Werte der OVX+WBV-, RLF+WBV- und RLF-Gruppe niedriger als die der OVX-Gruppe.

Die RLF+WBV-Gruppe liegt mit ihren Werten im Vergleich zur OVX+WBV-Gruppe höher und im Vergleich zur E+WBV-Gruppe niedriger bei beiden Fasertypen. Beim FG-Fasertyp liegt die E+WBV-Gruppe minimal erhöht gegenüber der E-Gruppe. Bei der FOG-+SO-Fasertyp-Gruppe sind die Werte der E-Gruppe erhöht im Vergleich zur E+WBV-Gruppe. Die RLF-Gruppe weist bei beiden Fasertypen höhere Werte als die RLF+WBV-Gruppe auf. Die E-Gruppe ist bei beiden Fasertypen erhöht im Vergleich zur RLF-Gruppe.

3.3.3 M. gastrocnemius

3.3.3.1 Durchmesser

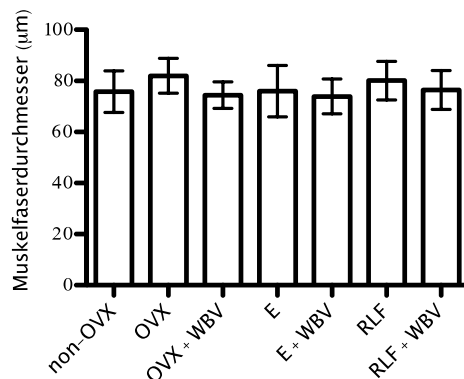


Abb. 30: Muskelfaserdurchmesser des FG-Fasertyps, M. gastrocnemius

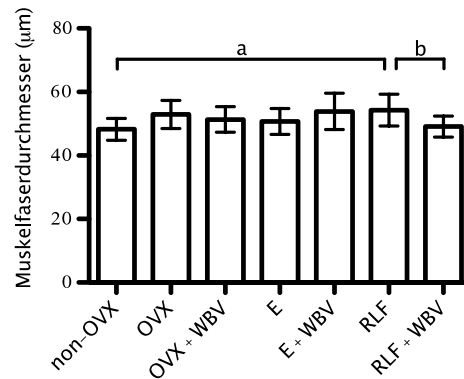


Abb. 31: Muskelfaserdurchmesser des FOG+SO-Fasertyps, M. gastrocnemius
 a: non-OVX signifikant zu RLF
 b: RLF signifikant zu RLF+WBV

In der Gruppe des FG-Fasertyps (siehe Abb. 30) lassen sich beim Vergleich des Muskelfaserdurchmessers keine signifikanten Unterschiede nachweisen. In der Gruppe des FOG+SO-Fasertyps (siehe Abb. 31) lässt sich eine signifikante Erhöhung der RLF-Gruppe im Vergleich zur non-OVX-Gruppe sowie im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe nachweisen.

In der Gruppe des FG-Fasertyps weisen mit Ausnahme der OVX+WBV- und E+WBV-Gruppe alle Gruppen (E, RLF, RLF+WBV, OVX) höhere Werte als die non-OVX-Gruppe auf. In der Gruppe des FG+SO-Fasertyps weisen alle Therapie-Gruppen (OVX+WBV, E, E+WBV, RLF, RLF+WBV) und die OVX-Gruppe höhere Werte im Vergleich zur non-OVX-Gruppe auf. Mit Ausnahme der E+WBV- und RLF-Gruppe weisen die Therapie-Gruppen im Vergleich zur OVX-Gruppe niedrigere Werte beim FOG+SO-Fasertyp auf. Die OVX-Gruppe weist beim FG-Fasertyp den höchsten Durchmesser im Verhältnis zu allen Therapie-Gruppen (OVX+WBV, E, E+WBV, RLF, RLF+WBV) auf.

Bei beiden Fasertypen weisen die Vibrationstherapie-Gruppen im Vergleich nur minimale Unterschiede auf. Beim FOG+SO-Fasertyp ist der Durchmesser der E+WBV-Gruppe erhöht im Vergleich zur E-Gruppe, beim FG-Fasertyp hingegen erniedrigt. Bei beiden Fasertypen liegen die Durchmesser der RLF-Gruppe über den Werten der RLF+WBV-Gruppe. Die E-Gruppe weist im Vergleich zur RLF-Gruppe bei beiden Fasertypen niedrigere Werte auf.

3.3.3.2 Durchmesser/Gewicht

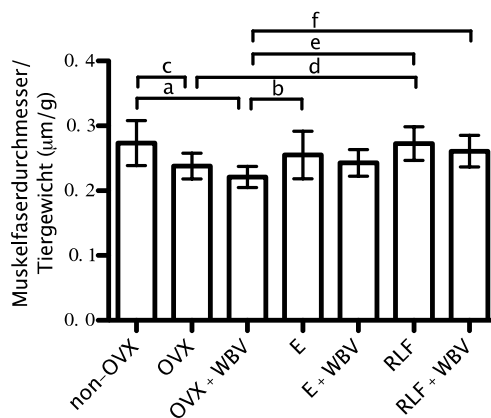


Abb. 32: Muskelfaserdurchmesser des FG-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. gastrocnemius*
 a: non-OVX signifikant zu OVX+WBV
 b: OVX+WBV signifikant zu E
 c: non-OVX signifikant zu OVX
 d: OVX signifikant zu RLF
 e: OVX+WBV signifikant zu RLF
 f: OVX+WBV signifikant zu RLF+WBV

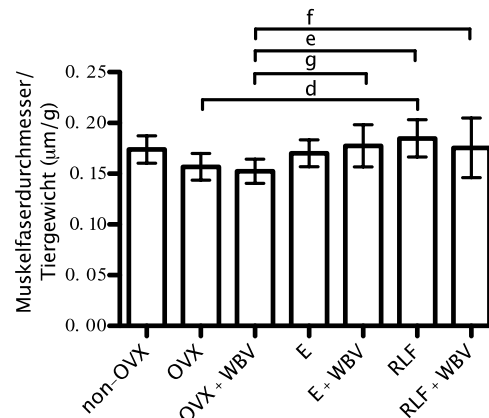


Abb. 33: Muskelfaserdurchmesser des FOG++SO-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. gastrocnemius*
 d: OVX signifikant zu RLF
 e: OVX+WBV signifikant zu RLF
 f: OVX+WBV signifikant zu RLF+WBV
 g: OVX+WBV signifikant zu E+WBV

Setzt man den Durchmesser der Zellen ins Verhältnis zum Tiergewicht, so ergibt sich in beiden Fasertyp-Gruppen (siehe Abb. 32 und 33) eine signifikante Erniedrigung der OVX+WBV-Gruppe im Verhältnis zur RLF- und RLF+WBV-Gruppe. Außerdem zeigt sich bei beiden Fasertypen die OVX-Gruppe signifikant erniedrigt gegenüber der RLF-Gruppe. Beim FG-Fasertyp (siehe Abb. 32) sind zusätzlich noch die OVX+WBV-Gruppe signifikant erniedrigt im Vergleich zur E- und non-OVX-Gruppe sowie die OVX-Gruppe signifikant erniedrigt zur non-OVX-Gruppe. Beim FOG++SO-Fasertyp (siehe Abb. 33) zeigt sich zusätzlich die OVX+WBV-Gruppe signifikant erniedrigt zur E+WBV-Gruppe.

Die non-OVX-Gruppe weist beim Vergleich zu den anderen Gruppen den höchsten Wert in der FG-Fasertyp-Gruppe auf. Beim FOG++SO-Fasertyp liegen die Werte der RLF-, RLF+WBV- und E+WBV-Gruppe höher und die der OVX-, OVX+WBV- und E-Gruppe niedriger im Vergleich zur non-OVX-Gruppe.

Bei beiden Fasertypen liegt das Verhältnis mit Ausnahme der OVX+WBV-Gruppe über dem der OVX-Gruppe.

Beim Vergleich der WBV-Gruppen weist in der FG-Fasertyp-Gruppe die E+WBV-Gruppe einen höheren Wert als die OVX+WBV-Gruppe und einen niedrigeren Wert als die RLF+WBV-Gruppe auf. In der

FOG-+SO-Fasertyp-Gruppe weist die E+WBV-Gruppe einen höheren Wert als die RLF+WBV und diese einen höheren Wert als die OVX+WBV-Gruppe auf. Die E+WBV-Gruppe ist im Vergleich zur E-Gruppe beim FG-Fasertyp erhöht und beim FOG-+SO-Fasertyp erniedrigt. Bei beiden Fasertyp-Gruppen ist das Verhältnis der RLF-Gruppe erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe. Die E-Gruppe weist im Vergleich zur RLF-Gruppe bei beiden Fasertypen erniedrigte Werte auf.

3.3.3.3 Fläche

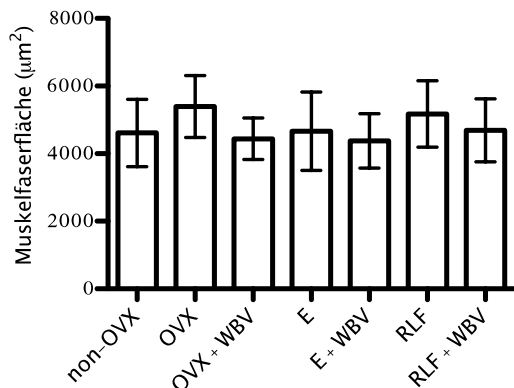


Abb. 34: Muskelfaserfläche des FG-Fasertyps, *M. gastrocnemius*

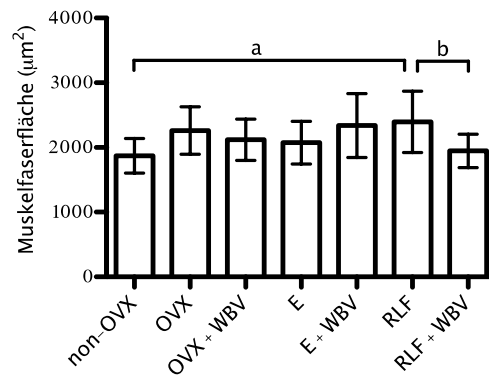


Abb. 35: Muskelfaserfläche des FOG++SO-Fasertyps, *M. gastrocnemius*
 a: non-OVX signifikant zu RLF
 b: RLF signifikant zu RLF+WBV

In der Gruppe des FG-Fasertyps (siehe Abb. 34) lassen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Muskelfaserfläche nachweisen. In der Gruppe des FOG++SO-Fasertyps (siehe Abb. 35) zeigt sich eine signifikante Erhöhung der RLF-Gruppe im Vergleich zur non-OVX-Gruppe und ebenfalls im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe.

Mit Ausnahme der OVX+WBV- und E+WBV-Gruppe weisen alle Gruppen des FG-Fasertyps eine höhere Fläche als die non-OVX-Gruppe auf. Beim FOG++SO-Fasertyp sind alle Flächenwerte größer als die der non-OVX-Gruppe. Vergleicht man in der FG-Fasertyp-Gruppe die Therapie-Gruppen gegenüber der OVX-Gruppe, so ist die Fläche der Muskelfasern erniedrigt. In der FOG++SO-Fasertyp-Gruppe sind mit Ausnahme der E+WBV- und RLF-Gruppe die Flächen gegenüber der OVX-Gruppe ebenfalls erniedrigt.

In der FG-Fasertyp-Gruppe sind die Werte der OVX+WBV-Gruppe erniedrigt im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe und erhöht im Vergleich zur E+WBV-Gruppe. Beim FOG++SO-Fasertyp sind die Werte der OVX+WBV-Gruppe erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe und erniedrigt im Vergleich zur E+WBV-Gruppe. In der FG-Fasertyp-Gruppe ist die E-Gruppe im Vergleich zur E+WBV-Gruppe erniedrigt, beim FOG++SO-Fasertyp hingegen erhöht. Bei beiden Fasertypen liegen die Werte der RLF-Gruppe über denen der RLF+WBV-Gruppe. Die Werte der E-Gruppe liegen niedriger im Vergleich zur RLF-Gruppe bei beiden Fasertypen.

3.3.3.4 Fläche/Gewicht

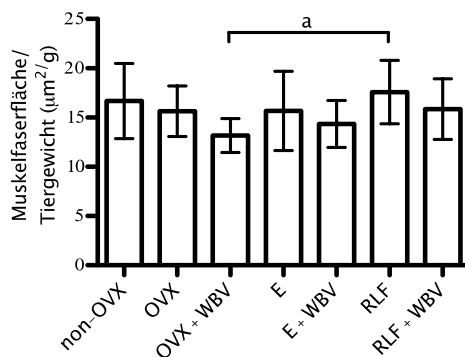


Abb. 36: Muskelfaserfläche des FG-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. gastrocnemius*
a: OVX+WBV signifikant zu RLF

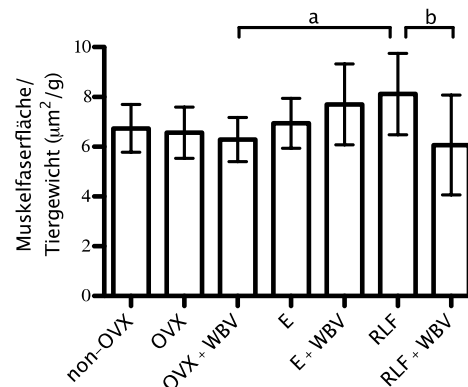


Abb. 37: Muskelfaserfläche des FOG-+SO-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, *M. gastrocnemius*
a: OVX+WBV signifikant zu RLF
b: RLF signifikant zu RLF+WBV

Setzt man die Muskelfaserfläche ins Verhältnis zum Tiergewicht, lässt sich in der Gruppe des FG-Fasertyps (siehe Abb. 36) eine signifikante Erhöhung der RLF-Gruppe im Vergleich zur OVX+WBV-Gruppe nachweisen. In der Gruppe des FOG-+SO-Fasertyps (siehe Abb. 37) erweist sich die RLF-Gruppe signifikant erhöht im Vergleich zur RLF+WBV-Gruppe sowie zur OVX+WBV-Gruppe.

Beim FG-Fasertyp liegen die Verhältnisse der Gruppen mit Ausnahme der RLF-Gruppe unterhalb der non-OVX-Gruppe. Beim FOG-+SO-Fasertyp liegen die Verhältnisse der E-, E+WBV-, und RLF-Gruppe unterhalb der non-OVX-Gruppe, die Verhältnisse der OVX-, OVX+WBV- und RLF+WBV-Gruppe darüber. Mit Ausnahme der OVX+WBV- und E+WBV-Gruppe liegen beim FG-Fasertyp im Vergleich aller ovariectomierten Gruppen die Werte höher als in der OVX-Gruppe. Beim FOG-+SO-Fasertyp liegen mit Ausnahme der OVX+WBV- und RLF+WBV-Gruppe die Werte erhöht im Vergleich zur OVX-Gruppe vor.

Beim FG-Fasertyp weist die E+WBV-Gruppe einen höheren Wert als die OVX+WBV-Gruppe und einen niedrigeren Wert als die RLF+WBV-Gruppe auf. Beim FOG-+SO-Fasertyp weist die OVX+WBV-Gruppe einen niedrigeren Wert als die E+WBV-Gruppe und einen höheren Wert als die RLF+WBV-Gruppe auf. Die Werte der E-Gruppe sind beim FG-Fasertyp im Vergleich zur E+WBV-Gruppe erhöht, bei der FOG-+SO-Fasertyp-Gruppe sind sie erniedrigt. Bei beiden Fasertyp-Gruppen sind die Werte der RLF-Gruppe höher als die der RLF+WBV-Gruppe. Die E-Gruppe weist im Vergleich zur RLF-Gruppe bei beiden Fasertypen niedrigere Werte auf.

4 DISKUSSION

Aufgrund der Veränderungen in der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft steht unser Gesundheitssystem in Zukunft nicht nur bei der Behandlung der Osteoporose, sondern auch zunehmend bei der Behandlung der Sarkopenie, vor neuen Herausforderungen.

Die Interaktion zwischen Muskeln und ihren Erkrankungen, wie der Sarkopenie, und Knochen und ihren Erkrankungen, wie der Osteoporose, wird derzeit weiter erforscht. Ob und wie die derzeitigen Medikamente der Osteoporosebehandlung auf die Muskelzellen wirken, ist bisher nicht ausreichend untersucht. Und obwohl die positive Wirkung der nicht-medikamentösen Vibrationstherapie nachgewiesen ist (Agnusdei und Iori 2000, Anderson et al. 2004, Jankovich 1972, Roussouw et al. 2002, Rubin et al. 2001, Xie et al. 2008), ist unklar, ob sie durch Kombination mit Medikamenten einen gesteigerten Effekt erbringt. Ziel dieser Doktorarbeit war es daher, zu untersuchen, wie Östrogen, Raloxifen und die Ganzkörpervibration auf die Muskeln wirken und ob eine Kombination aus Vibrationstherapie + Östrogen und eine Vibrationstherapie + Raloxifen Vorteile gegenüber den Einzeltherapien bringen, um somit für die Zukunft einen möglichen verbesserten Therapieansatz bieten zu können.

4.1 Die Ratte als Tiermodell

Zur Untersuchung der Wirkungen von Östrogen, Raloxifen und Ganzkörpervibrationen als Mono- und Kombinationstherapie auf die Muskulatur bei Osteoporose wurde in diesem Versuch die ovariectomierte Ratte als Versuchstier genutzt.

Die Verwendung von Tieren als Osteoporosemodell ist vielfach erprobt. So wurden vorwiegend ovariectomierte Schafe, Hunde, Schweine und Ratten in Tierversuchen verwendet. Vor allem die Versuche im Großtiermodell sind meist sehr aufwendig und kostenintensiv. Außerdem zeigte sich, dass der Knochenmetabolismus nach Östrogenmangel im Vergleich von weiblichen Ratten und postmenopausalen Frau sehr ähnlich ist, so dass sich das Rattenmodell im Bereich der Erforschung der Osteoporose durchgesetzt hat (Barlet et al. 1994).

Durch Ovariectomie wird bei Ratten ein erhöhter Knochenumsatz am spongiösem Knochen der proximalen Tibia, dem distalen Femur und der Lendenwirbelsäule

hervorgerufen, der zu einem Knochenverlust führt. Östrogen blockiert diese Aktivierung des Knochenumsatzes und somit den Knochenverlust (Thompson et al. 1995). Aber nicht nur das Ansprechen des Knochens auf Östrogen zeigte analoge Wirkungen bei Ratten im Tierversuch und der postmenopausalen Frau, auch Medikamente und mechanische Einwirkungen führen bei beiden zu ähnlichen Resultaten (Frost und Jee 1992, Kalu 1991).

Aufgrund der guten Übertragbarkeit bei Osteoporose wurde zur Untersuchung der Sarkopenie in der Vergangenheit ebenfalls das Rattenmodell vermehrt verwendet (Bollheimer et al. 2012, Chiu et al. 2011). Nach der Ovariectomie kommt es zu einem Östrogenmangel und zu einer verminderten Produktion an stark-bindenden Myosin. Dies führt dann wahrscheinlich im Anschluss zu einer Abnahme der Muskelkraft (Moran et al. 2006, Moran et al. 2007).

4.2 Tiergewicht, Futteraufnahme, Muskelgewicht, Serumkreatininkinase

In diesem Versuch zeigte der Gewichtsverlauf und die Futteraufnahme einen höheren Verlauf bei den ovariectomierten Tieren gegenüber den nicht-ovariectomierten Versuchstieren bis zum Zeitpunkt der Osteotomie. Diese Ergebnisse entsprechen denen aus früheren Versuchen (Komrakova et al. 2011, Komrakova et al. 2013). Die erhöhte Futteraufnahme scheint also auch zu einer Zunahme an Gewicht zu führen.

Da das Uterusgewicht bei den ovariectomierten Tieren signifikant niedriger war gegenüber den intakten Tieren (Stuermer et al. 2014), kann der Erfolg der Ovariectomie bestätigt werden. Die Ovariectomie führt zu einem Östrogenmangel und zu einem veränderten Metabolismus im Körper (Komrakova et al. 2009). Aufgrund der Tatsache, dass das Muskelgewicht bei den ovariectomierten Tieren nicht einheitlich zugenommen hat, ist eine Zunahme an Fettgewebe sehr wahrscheinlich.

Die Gewichtskurven zeigten ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns einen signifikanten Abfall bei den Tieren, die mit Östrogen oder Raloxifen (Mono- und Kombinationstherapie) behandelt wurden gegenüber den ovariectomierten Tieren ohne Therapie und mit alleiniger Vibrationstherapie. Da sich diese Unterschiede nicht durch eine gesteigerte Futteraufnahme erklären lassen, scheinen die Medikamente Östrogen und Raloxifen also zusätzlich auf den Metabolismus der

Tiere zu wirken. Diese Wirkung ist so stark im Vergleich zur Vibrationstherapie, dass die Kombinationstherapien mit den Medikamenten keinen Unterschied gegenüber der Monotherapie mit Medikamenten zeigten, aber einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Monotherapie mit Ganzkörpervibration.

Die Untersuchung der Kreatininkinase (CK) ergab keinerlei signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen. Muskelverletzungen und Muskelkrankungen, wie z. B. die Muskeldystrophie können jedoch zu einer CK-Erhöhung führen (Baird et al. 2012). Eine Untersuchung zeigte, dass längere Vibrationen über acht Wochen zu einem Anstieg der Kreatininkinase führen kann (Naghii et al. 2011). Diese Ergebnisse ließen sich in diesem Versuch jedoch nicht bestätigen. Die CK-Werte waren nicht verändert bei den Tieren, die vibriert wurden und stützen somit die Ergebnisse einer Studie, bei der verschiedene Vibrationregimes untersucht wurden (Komrakova et al 2013). Eine Untersuchung am Menschen zeigte, dass nur bei vereinzelt Patienten die Vibrationstherapie zu einem Anstieg der Kreatinin-kinase führte. Dies lässt die Vermutung zu, dass genetische Faktoren hierbei eine Rolle spielen (Gojanovic et al. 2011). Ebenfalls scheinen alle Therapien mit Medikamenten (Mono- und Kombinationstherapie) keinen negativen Einfluss auf die Muskelzellen zu haben, da sich die CK-Werte nicht von denen der ovariectomierten Tiere unterscheiden.

4.3 Muskelgewichte

Beim *M. gastrocnemius* zeigte sich eine Zunahme des Muskelgewichtes bei den ovariectomierten Tieren ohne Therapie und bei der Mono-Vibrationstherapie gegenüber den Medikamententherapiegruppen und den nicht-ovariectomierten Tieren.

Nachdem das Muskelgewicht ins Verhältnis zum Tiergewicht gesetzt wurde, ist beim *M. gastrocnemius* kein signifikanter Unterschied mehr innerhalb der Gruppen nachweisbar. Somit bestätigt sich, dass bei den schwereren Ratten auch die Muskeln schwerer waren und ein Zusammenhang zwischen Tiergewicht und Muskelgewicht besteht.

Beim *M. soleus* hingegen ist die Gruppe der Tiere mit der Östrogen-Kombinationstherapie nachdem das Muskelgewicht ins Verhältnis zum

Tiergewicht gesetzt wurde, signifikant erhöht gegenüber der Raloxifen-Kombinationstherapie, gegenüber der Monotherapie mit Vibration und gegenüber den ovariectomierten Tieren ohne Therapie. Da auch der Durchmesser der Zellen und die Fläche in diesen Gruppen beim M. soleus dieselben Unterschiede vorweisen, liegt die Vermutung nahe, dass sich die Kombinationstherapie aus Östrogen + Vibration besonders positiv auf den Muskel auswirkt. Da die alleinige Vibrationstherapie keinen Effekt zeigt, scheint das Vorhandensein von Östrogen den Muskel sensitiver für die Vibrationstherapie zu machen, wohingegen die Gabe von Raloxifen die Ergebnisse der Vibration nicht verstärkt.

Über die Gründe, weshalb die oben beschriebenen Ergebnisse nur auf den M. soleus zutreffen und sich nicht beim M. gastrocnemius bestätigen, lässt sich spekulieren. Es ist möglich, dass die Größenunterschiede und die verschiedenen Funktionen beider Muskeln dazu führen. So ist der größere M. gastrocnemius aufgrund der Eigenschaften seiner Muskelzellen vor allem für schnelle und kurze Bewegungen geeignet. Es ist möglich, dass hier aufgrund der Größe des Muskels die Wirkungen der Therapien, besonders des Östrogens, abgeschwächt sind. Der kleinere M. soleus besitzt überwiegend oxidative Zellen und ist somit vor allem für längere Bewegungen geeignet. Es ist möglich, dass diese oxidativen Zellen besonders sensibel auf die Östrogenstherapie in Kombination mit Vibration reagieren.

Die Ergebnisse von Oxlund, die keine signifikanten Unterschiede beim Muskelgewicht des M. gastrocnemius, M. soleus, M. tibialis anterior und M. extensor digitorum longus zwischen ovariectomierten und nicht-ovariectomierten Ratten zeigten (Oxlund et al. 2003), können durch diese Arbeit nicht bestätigt werden. Der M. gastrocnemius wies im Vergleich zum M. soleus, bevor er ins Verhältnis zum Tiergewicht gesetzt wurde, ein signifikant höheres Gewicht nach der Ovariectomie auf. Da Oxlund bei seinem Versuch bei entfetteten und gefriergetrockneten Muskeln das Gewicht ermittelte (Oxlund et al. 2003), ist es möglich, dass in dieser Arbeit der M. gastrocnemius einen höheren Wasser- oder Fettanteil nach der Ovariectomie aufwies und dies der Grund für das höhere Gewicht und die unterschiedlichen Ergebnisse ist.

4.4 Amylase-PAS-Färbung

Bei der Untersuchung des Verhältnisses der Kapillaranzahl pro Muskelfaser zeigte sich innerhalb dieser Arbeit bei allen drei Muskeln (M. soleus, M. gastrocnemius, M. longissimus) eine tendenzielle Zunahme bei den ovariectomierten Tieren ohne Therapie gegenüber den nicht-ovariectomierten Tieren, die sich allerdings als nicht signifikant erwies. Auch eine frühere Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede bei den verschiedenen Muskeln (Stuermer et al. 2010).

Eine Studie an Hasen zeigte, dass nach Ovariectomie die Gabe von 1 mg/kg bzw. 2 mg/kg Östrogen zu einem Anstieg der Angiogenese im Muskel führte (Kyriakides et al. 2001). Die Ergebnisse in dieser Arbeit lassen aber eher vermuten, dass die Ovariectomie (also die Abnahme von Östrogen) zu einem Anstieg der Angiogenese und die spätere Gabe von Östrogen wieder zu einem Abfall der Angiogenese führt, da die Tiere mit alleiniger Östrogentherapie und mit Östrogen-Kombinationstherapie tendenziell niedrige Verhältnisse aufweisen als die ovariectomierten Tiere ohne Therapie. Auch bei den Raloxifentherapien war bei allen Muskeln das Kapillar-Zell-Verhältnis unter Therapie niedriger als bei den ovariectomierten Tieren ohne Therapie.

Die Kombinationstherapie mit Östrogen und Vibration hat ein höheres Kapillar-Zell-Verhältnis gezeigt im Vergleich zur alleinigen Östrogentherapie. Bei der Kombinationstherapie mit Raloxifen und Vibration fielen beim M. gastrocnemius und M. longissimus höhere Verhältnisse gegenüber der Monotherapie auf. Beim M. soleus war das Gegenteil der Fall. Auch die alleinige Therapie mit Ganzkörpervibration brachte ein geringeres Verhältnis als bei den ovariectomierten Tieren ohne Therapie.

Die Hypothese, dass durch die mechanische Stimulation bei Vibration die Durchblutung gefördert wird und somit ein höheres Kapillar-Zell-Verhältnis vorhanden sein müsste (Komrakova et al. 2013), lässt sich mit diesen Ergebnissen nicht bestätigen. Aufgrund der Tatsache, dass beim Vergleich von verschiedenen Vibrationsregimes die horizontale Vibration mit höheren Frequenzen zu einer Zunahme der Kapillardichte beim M. soleus führte und beim M. gastrocnemius keine Änderungen zeigte und auch die vertikale Vibration zu keiner Zunahme führte (Komrakova et al. 2013), lässt den Schluss zu, dass die Angiogenese unter Vibration abhängig von Frequenz und Bewegungsrichtung ist

und dass verschiedene Muskeln auch unterschiedlich auf die Stimulation mit Vibration reagieren können.

Bei diesem Experiment führte die alleinige Vibrationstherapie und die Kombinationstherapie aus Östrogen + Vibration und Raloxifen + Vibration zu einer Abnahme des Kapillar-Muskelzellen-Verhältnisses und stützt die Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Murfee. Hier wurden Mäuse über sechs Wochen mit einer Frequenz von 45 Hz vibriert. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des Kapillar-Zell-Verhältnisses am Rand des M. soleus. In der Mitte des Muskels war ebenfalls eine Reduktion des Verhältnisses nachweisbar, sie erwies sich als nicht signifikant (Murfee et al. 2005).

Die Ergebnisse werden weiterhin gestützt durch eine Untersuchung, bei denen bei Ratten durch Bewegungshemmung des Hinterbeins eine Muskelatrophie erzeugt wurde. Auch hier zeigte sich nach Vibration mit 55 Hz für 20 Minuten täglich über 2 Wochen eine Abnahme des Kapillar-Zell-Verhältnisses in der Vibrationsgruppe gegenüber den gehemmten Ratten ohne Therapie (Kaneguchi et al. 2014).

Das höchste Kapillar-Zell-Verhältnis war beim M. soleus feststellbar. Eine höhere Angiogenese ist hier notwendig, da im Muskel überwiegend oxidative Zellen vorhanden sind (Ariano et al. 1973, Armstrong und Phelps 1984) und somit mehr Sauerstoff für die Muskelarbeit benötigt wird. Der M. soleus gehört zu den langsam kontrahierenden Muskeln, die vor allem der ausdauernden Kontraktion dienen, wofür mehr Sauerstoff benötigt wird. Beim M. gastrocnemius und M. longissimus, die oxidative und glykolytische Zellen (FOG und FG) besitzen (Ariano et al. 1973, Armstrong und Phelps 1984), war das Kapillar-Zell-Verhältnis annähernd gleich. Diese beiden Muskeln gehören zu den schnell kontrahierenden Muskeln und benötigen weniger Sauerstoff. Sie ermüden jedoch auch schneller und sind daher besonders für schnelle und kurze Bewegungen geeignet.

4.5 ATPase/Diaphorase-Färbung

Bei der Untersuchung des Durchmessers und der Fläche der drei Muskeln wurden die absoluten Werte ins Verhältnis zum Tiergewicht gesetzt, um hier eine mögliche Fehlerquelle zu beseitigen und nur die Effekte der Therapien im Vergleich zu untersuchen.

OVX

Bevor die Daten ins Verhältnis zum Tiergewicht gesetzt wurden, waren die Durchmesser und die Faserflächen bei allen drei Muskeln und allen Muskelfasern bei den ovariectomierten Tieren nicht signifikant erhöht im Vergleich zu den nicht-ovariectomierten Tieren. Diese Ergebnisse stimmen mit denen aus früheren Versuchen überein (Stuermer et al. 2010, Komrakova 2013).

Nachdem die Daten mit dem Gewicht der Tiere ins Verhältnis gesetzt worden waren, führte die Ovariectomie bei allen Muskelfasern zu einer Abnahme der Durchmesser und der Faserfläche, die mit Ausnahme des Durchmessers der oxidativen Fasern beim M. soleus und des Durchmessers der glykolytischen Fasern beim M. gastrocnemius jedoch nicht signifikant war. Auch die Untersuchung von Moran et al. zeigte keine signifikanten Änderungen in der Querschnittsfläche der Muskelfasern (Moran et al 2006).

OVX+WBV

Die alleinige Vibrationstherapie hat in diesem Versuch, mit Ausnahme beim M. soleus, zu einer Abnahme der Faserfläche und des Durchmessers der Zellen gegenüber den ovariectomierten Tieren ohne Therapie geführt, die jedoch nicht signifikant war.

Bei Xie et al. zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Fläche der Muskelfasern und des Muskelgewichts beim M. soleus unter Vibrationstherapie bei 45Hz für 15 Minuten täglich (Xie et al. 2008). Auch bei unserem Versuch war die Faserfläche und der Durchmesser beim M. soleus vergrößert gegenüber den ovariectomierten Tieren ohne Therapie, allerdings waren diese Ergebnisse nicht signifikant.

Es ist möglich, dass das für diese Arbeit gewählte Vibrationsschema (37 Tage, zweimal täglich für 15 Minuten, 70 Hz, Amplitude 0,4 mm) zu den Unterschieden in den Ergebnissen geführt hat und dass die Ergebnisse mit einem anderen Vibrationsschema anders ausgefallen wären. Generell wurde ein positiver Effekt auf die Muskeln unter Vibrationstherapie in Studien am Tier und Mensch nachgewiesen (Roelants et al. 2004, Russo et al. 2003, Xie et al. 2008). Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die Vibration in diesem Versuch nicht ausreichend oder zu intensiv war.

Nachdem die Versuchsanordnung für diesen Versuch bereits mit 70 Hz geplant und durchgeführt war, ließen sich in einem anderen Versuch der Arbeitsgruppe die besten Ergebnisse für Muskelzellen sowie für Knochenzellen bei einer vertikalen Vibration mit 35 Hz bzw. 50 Hz nachweisen (Komrakova et al. 2013). So liegt die Vermutung nahe, dass höhere Frequenzen eher zu einer Abschwächung der gewünschten Ergebnisse führt und die Vibration in diesem Versuch zu stark war.

E und E+WBV

Bevor die Faserfläche und der Faserdurchmesser ins Verhältnis zum Tiergewicht gesetzt wurden, wiesen sie bei den ovariectomierten Tieren und bei den Tieren mit Monotherapie Östrogen annähernd gleiche Werte auf. Diese Werte stimmen mit denen aus einem anderen Versuch überein, bei dem die Wirkung verschiedener Medikamente, wie z. B. Östrogen, auf den M. gastrocnemius bei ovariectomierten Ratten untersucht wurde (Komrakova et al. 2009).

Nachdem der Durchmesser und die Fläche der Muskeln in Bezug zum Tiergewicht gesetzt wurden, zeigten sie bei allen Muskeln unter der Monotherapie mit Östrogen höhere Werte gegenüber den ovariectomierten Tieren ohne Therapie, die allerdings nur beim Durchmesser des M. soleus signifikant waren. In einer Arbeit von McCormick zeigte sich beim M. soleus eine signifikant geringere Fläche bei den Tieren unter Östrogentherapie gegenüber den ovariectomierten Tieren (McCormick et al. 2004), wobei dies absolute Werte waren. Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Werte wäre die andere Applikationsart, die hier verwendet wurde (Singh et al. 1995). Außerdem wurden die Tiere in dem Versuch dieser Arbeit im Gegensatz zu den Tieren bei McCormicks Versuch osteotomiert. Es ist also denkbar, dass dieser Eingriff ebenfalls Einfluss auf die Muskelzellen hat und dies zu den Unterschieden in den Ergebnissen geführt hat.

Auch die Faserfläche und der Durchmesser zeigten mit Ausnahme des M. soleus keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der ovariectomierten Tiere mit den Tieren unter Kombinationstherapie aus Östrogen + Vibration. Des Weiteren erwies sich der Vergleich zwischen der Mono- und der Kombinationstherapie mit Östrogen als nicht signifikant und ergab keine einheitliche Tendenz, welche Therapie einen größeren Durchmesser oder eine größere Fläche bewirkt. Somit

liegt die Vermutung nahe, dass keine der beiden Therapiemethoden bei diesem Versuch einen Vorteil gegenüber der anderen besitzt.

Eine Untersuchung der Knochenheilung an der Tibia zeigte zumeist bessere Werte bei den Tieren mit der Monotherapie mit Östrogen gegenüber der Kombinationstherapie mit Östrogen, wobei die Unterschiede minimal und nicht-signifikant waren (Stuermer et al. 2014). Intakte Knochen wurden bisher nicht auf die Osteoporose-Auswirkungen untersucht.

RLF und RLF+WBV

Die Monotherapie mit Raloxifen zeigte, nachdem der Durchmesser und die Faserfläche ins Verhältnis zum Tiergewicht gesetzt worden waren, eine signifikante Erhöhung der Faserfläche beim M. soleus und der Faserfläche der intermediären + oxidativen Zellen beim M. gastrocnemius in der Monotherapie mit Raloxifen gegenüber der Kombinationstherapie mit Raloxifen + Vibration. Generell lässt sich bei den Ergebnissen mit Raloxifen eine Tendenz zu größeren Werten der Faserfläche und des Durchmessers unter Monotherapie feststellen. Da dies bisher die einzigen Werte sind, die unter einem bestimmten Vibrationsregime ermittelt wurden, sollten weitere Untersuchungen folgen, bei denen diese Werte möglicherweise bestätigt werden.

Bei der Untersuchung der Knochenheilung der Tibia war ebenfalls die Monotherapie mit Raloxifen bei den meisten Parametern besser als die Kombinationstherapie mit Raloxifen+Vibration (Stuermer et al 2014). Aber auch diese Unterschiede waren zumeist gering und nicht-signifikant. Die Auswirkung auf die Osteoporose-Entwicklung wurde bisher nicht untersucht.

Generell ist es möglich, dass die Ergebnisse mit einem anderen Vibrations-schema noch aussagekräftigere Werte in die eine oder andere Richtung geliefert hätten.

E und RLF

Beim Vergleich der Monotherapie mit Östrogen mit der Monotherapie mit Raloxifen zeigten sich bei keinem Muskel signifikante Unterschiede im Durchmesser und der Muskelfaserfläche.

Die ermittelten Werte zeigen eine Tendenz, dass die Östrogentherapie im Vergleich zur Raloxifentherapie höhere Durchmesser und eine größere Zunahme der Faserfläche bringt. Auch bei der Untersuchung der Tibia waren die

untersuchten Parameter nicht-signifikant besser unter Monotherapie mit Östrogen gegenüber der mit Raloxifen. Lediglich die Frakturheilung zeigte unter Raloxifentherapie (Mono- und Kombinationstherapie) tendenziell bessere Werte als beide Östrogentherapien, diese waren jedoch nicht signifikant (Stuermer et al. 2014).

4.6 Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag

Da bei der Definition der Sarkopenie nicht nur die Muskelmasse, sondern auch die Muskelkraft eine wichtige Rolle spielt, ist es notwendig, die untersuchten Muskelparameter diesbezüglich ins Verhältnis zu setzen. Wie oben bereits erwähnt, führte die Untersuchung von Moran et al. zu keiner signifikanten Änderung in der Querschnittsfläche der Muskelfasern nach Ovariectomie. Aber es zeigte sich eine Abschwächung der Beinmuskulatur (Moran et al 2006).

Es ist bisher nicht möglich eine Aussage darüber zu treffen, ob eine Zunahme der Fläche, des Durchmessers oder des Gewichts der Muskeln mit einer Zunahme der Muskelkraft korreliert, da derzeit zuverlässige und eindeutige Untersuchungen diesbezüglich fehlen.

Die Untersuchung des M. psoas major bei Fußballspielern im Vergleich zu gleichaltrigen Nichtsportlern zeigte eine signifikant erhöhte Querschnittsfläche und erhöhte Kraft bei der Hüftflexion (Hoshikawa et al. 2012). Bei Marathonläufern zeigte sich im M. gastrocnemius ein größerer Durchmesser bei den langsamen und schnellen Muskelfasern im Vergleich zu Gelegenheitsläufern (Harber und Trappe 2008). Eine Untersuchung zwischen Sportlern verschiedener Sportarten und Studenten zeigte hingegen keine signifikante Änderung in der Fläche der Muskelfasern, sondern eine prozentuale Zunahme der SO-Fasern (langsam oxidativ) beim M. vastus bei Läufern und beim M. deltoideus bei Kayakfahrern (Tesch und Karlsson 1985). Das Ausdauertraining scheint hier also zu einer Zunahme der Anzahl der SO-Muskelfasern geführt zu haben, die Größe der Fasern aber nicht beeinflusst zu haben. Die Kraft der Sportler wurde in diesem Experiment zwar nicht untersucht, es ist aber davon auszugehen, dass sie höher als die Kraft untrainierter Studenten ist.

Es ist also möglich, dass die Muskelzellen unter Beanspruchung von schnellen Fasern in langsame Fasern umgewandelt werden, um auf lange Sicht mehr Leistung erbringen zu können. Da diese Umbauprozesse Zeit benötigen, ist es denkbar, dass die Zellen erst einmal an Fläche und Durchmesser zunehmen, um kurzfristig ebenfalls mehr Kraft erzeugen zu können. Bei Ausdauertrainierten ist dieser Unterschied dann nicht mehr sichtbar, sondern nur noch die prozentuale Zunahme an langsamen ausdauernden Muskelfasern.

Die Untersuchung von Tesch und Karlsson zeigte ebenfalls, dass ein hoher BMI mit größeren, schnellen Fasern korreliert. Die Größe der langsamen Fasern und das prozentuale Verhältnis bleiben hingegen gleich (Tesch und Karlsson 1985). Dies würde erklären, weshalb übergewichtige Menschen mehr Kraft haben als normalgewichtige Menschen. Diese Kraft kann aber nur kurzzeitig eingesetzt werden, da sie von kurzen und kräftigen Fasern erzeugt wird. Ein Versuch unter fettreicher Diät zeigte, dass der Prozentsatz an langsamen Fasern bei männlichen Mäusen abnahm. Weibliche Mäuse hingegen besaßen primär schon einen wesentlich höheren Anteil an langsamen Fasern, die unter der fettreichen Diät auch nicht weiter abnahmen. Es zeigte sich aber auch, dass langsame Fasern in Hybridfasern übergangen, die eine Zwischenstufe von langsamen und schnellen Fasern darstellen (DeNies et al. 2014). Die langsamen, ausdauernden Fasern scheinen also in schnelle, kurz kontrahierende Fasern überzugehen und bestätigen somit die Untersuchungen von Tesch und Karlsson am Menschen (Tesch und Karlsson 1985).

Eine Immobilisation zeigte bei Ratten eine Abnahme der Muskelmasse und der Muskelquerschnittsfläche des M. soleus, eine Untersuchung der Muskelkraft erfolgte hier ebenfalls nicht (Hauschka et al. 1987). Allerdings zeigte eine Untersuchung auf einer Intensivstation eine Abnahme der Muskelstärke diverser Muskeln von 10-13 % (Samosawala et al. 2016). Es ist also davon auszugehen, dass die Größe der Muskelfaserzellen im Zusammenhang mit der Muskelkraft steht. Wie stark dieser Zusammenhang aber tatsächlich ist, sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Derzeit fehlen Untersuchungen diesbezüglich, und aufgrund fehlender gut geeigneter Messmethoden der Muskelkraft in Tierexperimenten ist demnächst nicht mit Veröffentlichungen zu dieser Thematik zu rechnen.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich letztendlich nur Aussagen über die Veränderungen unter Vibrationstherapie innerhalb des Versuchszeitraums von 37 Tagen treffen. Wie sich die Therapien langfristig auswirken, kann mit den hier erzielten Ergebnissen nicht prognostiziert werden. Langzeitwirkungen müssen Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Ebenfalls muss in Langzeitstudien untersucht werden, ob die langfristige Anwendung, vor allem der Vibrationstherapie, evtl. sogar negative Folge auf das muskuloskeletale System haben kann.

Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Tierversuchen und Untersuchungen am Menschen nach Ganzkörpervibration sind eventuell dadurch zu erklären, dass sich die Tiere auf der Vibrationsplattform frei bewegen können und die menschlichen Probanden dazu angehalten sind, auf der Plattform still zu stehen (Edwards und Reilly 2015). Des Weiteren stehen die Tiere mit vier Pfoten auf der Plattform, Menschen hingegen nur mit zwei Beinen. Es ist also möglich, dass durch die größere Auflagefläche bei Tieren die Vibration andere Ergebnisse hervorruft und somit die Ergebnisse nicht 1:1 auf den Menschen übertragbar sind.

Obwohl das Modell der ovariectomierten Ratte in der Erforschung der Osteoporose ein gut erforschtes Modell ist und es viele Parallelen zur postmenopausalen Frau gibt, ist nicht eindeutig geklärt, ob alle Untersuchungen komplett auf den Menschen übertragbar sind. Auch eine Übertragung der Ergebnisse auf Männer ist nicht ausreichend erforscht. Das Geschlechtshormon Testosteron wirkt auf Muskeln und Knochen (Christe und Meier 2015) sowohl direkt über Androgenrezeptoren als auch nach Umwandlung durch Aromatase in Östradiol. Die negative Wirkung auf den Knochen bei der Entstehung der Osteoporose wird vor allem durch den Östrogenmangel erklärt (Bartl 2006). Da die Ersatztherapie von Östrogenen zu einer Verweiblichung führt, werden diese beim Mann nicht eingesetzt. Zur Prävention der Osteoporose bei Männern kann ein Testosteron-Defizit mit einer Ersatzapplikation ausgeglichen werden (Bartl 2006). Studien am Menschen zeigten dabei einen Vorteil für Muskeln und Knochen (Hackett 2016). Bei Ratten wurde ebenfalls ein positiver Effekt auf Knochen nachgewiesen und auch Raloxifen konnte gute Ergebnisse bei der Knochenstabilität vorweisen (Stuermer et al. 2009). Diese waren nicht so gravierend wie die von Östrogenen, der Einsatz könnte jedoch eine Alternative zur

Östrogentherapie darstellen. Aber auch SERMs, wie Raloxifen, werden bei Männern nicht eingesetzt, da die Studienlage unzureichend ist. Zur Therapie bei Männern sind daher derzeit nur Alendronat, Risedronat, Strontiumranelat, Zoledronat und Teriparatid zugelassen (Leitlinie Osteoporose 2014). Selektive Androgenrezeptor-Modulatoren (SARMs) stellen einen neuen Therapie-Ansatz dar, sind aber noch in der experimentellen Erprobung und derzeit nicht zugelassen.

Die Auswirkungen der hier verwendeten Therapiemethoden bei Frauen und Männern sollten daher in Zukunft noch gründlicher untersucht werden.

4.7 Fazit

Die alleinige Östrogentherapie ist derzeit aufgrund der negativen Auswirkungen (vgl. Kapitel 1.5.1.1) nur in besonderen Fällen als Mono-Therapie indiziert. Die hier erzielten, teilweise guten Ergebnisse unter Östrogentherapie als Mono- und Kombinationstherapie, bringen keine so viel besseren Ergebnisse, dass der Einsatz von Östrogen unter Inkaufnahme der Risiken gerechtfertigt wäre. Somit wird auch in der Zukunft die Östrogentherapie weiterhin eine eher untergeordnete Rolle in der Therapie der Osteoporose spielen.

Positiv anzumerken ist, dass auch die Raloxifentherapie durchaus gute Ergebnisse vorweisen konnte. Dieser positive Effekt wird nach den Ergebnissen dieser Arbeit durch die Ganzkörpervibration aber abgeschwächt, sodass ein Vorteil der Monotherapie gegenüber der Kombinationstherapie besteht. Es sollten aber weitere Untersuchungen mit anderen Vibrationsschemata erfolgen, bevor eine generelle Ablehnung der Ganzkörpervibration in Kombination mit Raloxifen erfolgt.

Da die Vibrationstherapie ebenfalls einen Ansatz als Präventionsmaßnahme bietet, sollte vor allem auch nach einem Regime gesucht werden, welches in der täglichen Anwendung gut geeignet ist. So stellt vor allem die mehrmalige, tägliche Anwendung einen Punkt dar, der im klinischen Alltag nicht gut praktikabel ist und zu einer geringen Compliance im Langzeitverlauf führen wird.

Auch mögliche negative Auswirkungen bei Langzeittherapien mit Vibration sollten nicht außer Acht gelassen werden und in Zukunft Gegenstand von Untersuchungen sein.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Durch den Wandel in der Altersstruktur treten Erkrankungen des höheren Alters immer mehr in den Mittelpunkt unseres Gesundheitssystems. Die Behandlung der Osteoporose nimmt daher einen immer größeren Stellenwert ein. Nach dem Bekanntwerden der Nebenwirkungen der Hormonersatztherapie nehmen Medikamente, wie die SERM, einen beträchtlichen Bestandteil der Osteoporosetherapie ein. Da die Vibrationstherapie in Untersuchungen bei minimalen Nebenwirkungen einen guten Effekt erzielen konnte, stellt sich die Frage, ob sich der positive Effekt der verwendeten Medikamente durch Vibration noch steigern lässt. Ein Vorteil der Kombinationstherapie bei der Knochenheilung wurde bereits nachgewiesen (Stuermer et al. 2013). Da der Knochen aber nicht allein für die Stabilität unseres Körpers verantwortlich ist, sondern vielmehr das Zusammenspiel aus Knochen und Muskeln eine wichtige Rolle spielt, lag der Fokus dieser Arbeit beim Vergleich wichtiger Muskelparameter unter Monotherapie mit Östrogen, Raloxifen und Vibration gegenüber der Kombinationstherapie mit Östrogen + Vibration und Raloxifen + Vibration.

Hierzu wurden 72 Ratten ovariectomiert, um eine Osteoporose und Sarkopenie zu erzeugen. Zwölf Tiere dienten zur Kontrolle. Nach 53 Tagen wurden alle Ratten einer Osteotomie unterzogen und mit einer Platten-Osteosynthese versorgt. Ab diesem Zeitpunkt wurde das Futter der Medikamentengruppen ersetzt. 24 Tiere erhielten 10 mg/kg Futter 17β -Östradiolbenzoate und 24 Tiere 167 mg/kg Futter Raloxifen als Futterzusatz. Ab Tag 5 nach der Osteosynthese begann die Vibrationstherapie. Hierzu wurden 36 Tiere bei 70Hz vertikal zweimal täglich

für 15 Minuten über 37 Tage vibriert. Von diesen Ratten erhielten jeweils 12 Tiere Futter ohne Zusatz, und jeweils 12 Tiere erhielten zusätzlich zur Vibration in ihrem Futter 17β -Östradiolbenzoate (10 mg/kg Futter) oder Raloxifen (167 mg/kg Futter).

Bei der Untersuchung des Kapillar-Zell-Verhältnisses führte die Ovariectomie der Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe (non-OVX) zu einer Zunahme des Verhältnisses. Bei allen Therapiegruppen (OVX+WBV, E, E+WBV, RLF und RLF+WBV) zeigte sich mit zwei Ausnahmen keine signifikante Veränderung beim Kapillar-Zell-Verhältnis. Lediglich beim M. soleus zeigten die alleinige Vibrationstherapie und die Monotherapie mit Östrogen eine signifikante

Abnahme des Verhältnisses. Diese Ergebnisse stützen und ergänzen bisherige Ergebnisse (Murfee et al. 2005).

Die Monotherapie mit Vibration hat in diesem Versuch keinen positiven Effekt auf die Faserfläche und den Durchmesser der Muskelzellen im Vergleich zu den ovariectomierten Tieren gezeigt. Dieses Ergebnis deckt sich nicht eindeutig mit bisherigen Ergebnissen (Xie et al. 2008). Eine mögliche Ursache könnte das für diese Arbeit gewählte Vibrationsschema sein.

Die höchsten Werte bei der Untersuchung der Faserfläche und des Querschnitts der Muskelzellen zeigten sich in den Östrogen-Gruppen, wobei die Unterschiede zwischen der Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie meist nur minimal ausfielen. Auch das Gewicht der Muskeln zeigte die höchsten Werte unter Östrogentherapie (Mono- und Kombinationstherapie). Somit scheint die Östrogentherapie gegenüber der Raloxifen-Therapie einen nicht-signifikanten Vorteil zu haben, wobei hier egal ist, ob die alleinige oder die Kombinationstherapie mit Vibration angewandt wurde.

Da die alleinige Östrogentherapie aufgrund der negativen Auswirkungen (vgl. Kapitel 1.5.1.1) nur in besonderen Fällen als alleinige Therapie indiziert ist, können die hier nachgewiesenen, teilweise guten Ergebnisse unter Östrogentherapie auch in Kombination mit Vibrationstherapie keine so hohen Unterschiede gegenüber der Raloxifentherapie (Mono- und Kombinationstherapie) vorweisen, dass ein vermehrter Einsatz gerechtfertigt wäre. Somit wird die Östrogentherapie auch weiterhin in der Zukunft eher eine untergeordnete Rolle in der Behandlung der Osteoporose spielen.

Der positive Therapieeffekt von Raloxifen wird nach den Ergebnissen der hier durchgeführten Untersuchungen durch die Ganzkörpervibration abgeschwächt. Da diese Ergebnisse jedoch nur beim M. gastrocnemius beim Durchmesser und der Faserfläche bei den oxidativen + intermediären Zellen signifikant waren und für diesen Versuch nur ein Vibrationsschema verwendet wurde, sollten weitere Untersuchungen mit anderen Schemata erfolgen, bevor eine generelle Ablehnung der Ganzkörpervibration in Kombination mit Raloxifen erfolgt.

Diese Arbeit zeigte aber auch, dass die Behandlung der Osteoporose einen positiven Effekt auf die Muskelzellen, als wichtigen Bestandteil des muskuloskelettalen Systems und dessen Stabilität im Körper, besitzt.

Aufgrund der demographischen Entwicklung sollte der Fokus in der Zukunft aber nicht nur in der Behandlung der Osteoporose, sondern auch in der Früherkennung und Prävention liegen. Hierbei ist die Ganzkörpervibration ein wichtiger Ansatzpunkt. Da die Effekte der Vibration bei verschiedenen Schemata jedoch sehr unterschiedlich ausfallen, sollten diese in Zukunft noch eingehender untersucht werden. Wenn ein geeignetes Schema gefunden wird, wäre die Vibration möglicherweise auch als Präventionsmaßnahme sinnvoll einsetzbar, und die Vibrationstherapie könnte schlussendlich auch eine Unterstützung der Behandlung mit Medikamenten darstellen.

6 ANHANG

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Algorithmus zur Diagnosestellung der Sarkopenie	6
Abb. 2: Östrogen-Synthese aus Cholesterin	17
Abb. 3: Versuchsablauf	25
Abb. 4: Vibrationseinheit	27
Abb. 5: Auszählung der Zellen und Kapillaren in der Amylase-PAS-Färbung	32
Abb. 6: ATPase-/Diaphorase-Färbung, M. longissimus mit drei Zelltypen	33
Abb. 7: ATPase-/Diaphorase-Färbung, M. soleus mit einem Zelltyp	34
Abb. 8: Gewichtsverlauf während des Versuchsablauf	36
Abb. 9: Verlauf der Futteraufnahme während des Versuchsablauf	37
Abb. 10: Muskelgewicht, M. soleus	38
Abb. 11: Muskelgewicht im Verhältnis zum Tiergewicht, M. soleus	39
Abb. 12: Muskelgewicht, M. gastrocnemius	40
Abb. 13: Muskelgewicht im Verhältnis zum Tiergewicht, M. gastrocnemius	41
Abb. 14: Kreatininkinase im Serum	42
Abb. 15: Anzahl Kapillaren im Verhältnis zu Muskelfasern, M. soleus	43
Abb. 16: Anzahl Kapillaren im Verhältnis zu Muskelfasern, M. longissimus	44
Abb. 17: Anzahl Kapillaren im Verhältnis zu Muskelfasern, M. gastrocnemius	45
Abb. 18: Muskelfaserdurchmesser, M. soleus	47
Abb. 19: Muskelfaserdurchmesser im Verhältnis zum Tiergewicht, M. soleus	48
Abb. 20: Muskelfaserfläche, M. soleus	49
Abb. 21: Muskelfaserfläche im Verhältnis zum Tiergewicht, M. soleus	50
Abb. 22: Muskelfaserdurchmesser des FG-Fasertyps, M. longissimus	51
Abb. 23: Muskelfaserdurchmesser des FOG-+SO-Fasertyps, M. longissimus	51
Abb. 24: Muskelfaserdurchmesser des FG-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, M. longissimus	52
Abb. 25: Muskelfaserdurchmesser des FOG-+SO-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, M. longissimus	52
Abb. 26: Muskelfaserfläche des FG-Fasertyps, M. longissimus	53
Abb. 27: Muskelfaserfläche des FOG-+SO-Fasertyps, M. longissimus	53
Abb. 28: Muskelfaserfläche des FG-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, M. longissimus	54
Abb. 29: Muskelfaserfläche des FOG-+SO-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, M. longissimus	54

Abb. 30: Muskelfaserdurchmesser des FG-Fasertyps, M. gastrocnemius	55
Abb. 31: Muskelfaserdurchmesser des FOG-+SO-Fasertyps, M. gastrocnemius	55
Abb. 32: Muskelfaserdurchmesser des FG-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, M. gastrocnemius	56
Abb. 33: Muskelfaserdurchmesser des FOG-+SO-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, M. gastrocnemius	56
Abb. 34: Muskelfaserfläche des FG-Fasertyps, M. gastrocnemius	58
Abb. 35: Muskelfaserfläche des FOG-+SO-Fasertyps, M. gastrocnemius	58
Abb. 36: Muskelfaserfläche des FG-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, M. gastrocnemius	59
Abb. 37: Muskelfaserfläche des FOG-+SO-Fasertyps im Verhältnis zum Tiergewicht, M. gastrocnemius	59

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Auswahl an Ursachen und Beispielen für Sarkopenie	4
Tab. 2: Einteilung nach WHO-Kriterien	8
Tab. 3: Knochenzelltypen	14
Tab. 4 Kraft und Auswirkung auf den Knochen	15
Tab. 5: Rezeptorvorkommen im Gewebe	18
Tab. 6: Gruppeneinteilung mit Eingriff und Therapie	24
Tab. 7: Nahrungszusätze der Medikamenten-Gruppen	26
Tab. 8: Spritzplan der Farbmarkierungen	28
Tab. 9: Färbeprotokoll für Amylase-PAS-Färbung	29
Tab. 10: Chemikalien-Herstellung für Amylase-PAS-Färbung	29
Tab. 11: Färbeprotokoll für ATPase-/Diaphorase-Färbung	30
Tab. 12: Chemikalien-Herstellung für ATPase-/Diaphorase-Färbung	30
Tab. 13: Verwendete Chemikalien mit Herstellerfirmen	79
Tab. 14: Herstellung der Phosphatpuffer-Lösung	80
Tab. 15: Herstellung der Glycinstammlösung	80
Tab. 16: Signifikanzen der Ergebnisse	81
Tab. 17: Kreatininkinase im Serum in U/l	81
Tab. 18: Muskelgewichte der einzelnen Muskeln in g	81
Tab. 19: Muskelgewichte im Verhältnis zum Tiergewicht der einzelnen Muskeln	82
Tab. 20: Anzahl der Kapillaren im Verhältnis zu den Zellen der einzelnen Muskeln	82
Tab. 21: Auswertung der ATPase-/Diaphorase-Färbung, M. soleus	83
Tab. 22: Auswertung der ATPase-/Diaphorase-Färbung, M. gastrocnemius	84
Tab. 23: Auswertung der ATPase-/Diaphorase-Färbung, M. longissimus	85

6.3 Verwendete Chemikalien

Tab. 13: Verwendete Chemikalien mit Herstellerfirmen

Chemikalie	Firma
Ammoniumsulfid	Merck, Darmstadt
Amylase	Sigma Aldrich, Seelze
ATP	Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
CaCl ₂ -2-hydrat	Fluka-AG, Buchs (Schweiz)
Chloroform	Merck, Darmstadt
Eisessig	AppliChem GmbH, Darmstadt
Essigsäure	AppliChem GmbH, Darmstadt
Ethanol	Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Glycin	AppliChem GmbH, Darmstadt
Kaliumchlorid	Merck, Darmstadt
Kaliumdisulfid-Lösung	Merck, Darmstadt
Kobaltchlorid	AppliChem GmbH, Darmstadt
NADH-Dinatriumsalz	AppliChem GmbH, Darmstadt
Natriumphosphat	Merck, Darmstadt
Nitro-Blaues Tetrazoliumchlorid	Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Paraformaldehyd	Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Perjodsäure	Merck, Darmstadt
Saccharose	AppliChem GmbH, Darmstadt
Salzsäure	Merck, Darmstadt
Schiffs Reagenz	Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe
Tris	Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe

6.4. Herstellung der Phosphatpuffer-Lösung und Glycinstammlösung

Tab. 14: Herstellung der Phosphatpuffer-Lösung

Phosphatpuffer (0.1 M), pH 7,4;			
100 ml Puffer = 15,9 ml Lösung 1 + 84,1 ml Lösung 2			
Lösung 1		Lösung 2	
0.1 M primärer Natriumphosphat	18,8 g	0.1 M sekundärer Natriumphosphat	17,8 g
Aqua dest.	1000 ml	Aqua dest.	1000 ml

Tab. 15: Herstellung der Glycinstammlösung

Glycinstammlösung	
Glycin (M=75.07 g/mol)	7,51 g
Aqua dest	250 ml

6.5 Ergebnistabellen

Tab. 16: Signifikanzen der Ergebnisse

a	<i>non-OVX zu OVX</i>	h	<i>OVX zu E</i>	o	<i>OVX+WBV zu RLF+WBV</i>
b	<i>non-OVX zu OVX+WBV</i>	i	<i>OVX zu E+WBV</i>	p	<i>E zu E+WBV</i>
c	<i>non-OVX zu E</i>	j	<i>OVX zu RLF</i>	q	<i>E zu RLF</i>
d	<i>non-OVX zu E+WBV</i>	k	<i>OVX zu RLF+WBV</i>	r	<i>E zu RLF+ WBV</i>
e	<i>non-OVX zu RLF</i>	l	<i>OVX+WBV zu</i>	s	<i>E+WBV zu RLF</i>
f	<i>non-OVX zu RLF+WBV</i>	m	<i>OVX+WBV zu E+WBV</i>	t	<i>E+WBV zu RL+WBV</i>
g	<i>OVX zu OVX+WB</i>	n	<i>OVX+WBV zu RLF</i>	u	<i>RLF zu RLF+WBV</i>

6.5.1 Ergebnisse der Kreatininkinase

Tab. 17: Kreatininkinase im Serum in U/l (Mittelwert \pm SD)

Non-OVX	OVX	OVX+WBV	E	E+WBV	RLF	RLF+WBV
8940 \pm 3528	11004 \pm 3220	12025 \pm 5070	10058 \pm 3136	11172 \pm 5434	10458 \pm 4468	10123 \pm 2821

6.5.2 Ergebnisse der Muskelgewichte

Tab. 18: Muskelgewichte der einzelnen Muskeln in g (Mittelwert \pm SD)

Muskel	Non-OVX	OVX	OVX+WBV	E	E+WBV	RLF	RLF+WBV
M. soleus	0,1217 ^d \pm 0,0200	0,1417 \pm 0,0175	0,1345 \pm 0,0170	0,1338 \pm 0,0176	0,1525 ^t \pm 0,0226	0,1283 \pm 0,0233	0,1245 \pm 0,0170
M. gastrocnemius	1,807 ^{a,b} \pm 0,311	2,138 ^h \pm 0,168	2,130 ^l \pm 0,171	1,784 \pm 0,342	1,979 \pm 0,245	1,898 \pm 0,203	1,863 \pm 0,220

6.5.3 Ergebnisse der Muskelgewichte im Verhältnis zum Tiergewicht

Tab. 19: Muskelgewichte im Verhältnis zum Tiergewicht der einzelnen Muskeln (Mittelwert \pm SD)

Muskelgewicht/Tiergewicht		Non-OVX	OVX	OVX+WBV	E	E + WBV	RLF	RLF+WBV
	M. soleus		4,39 x 10 ⁻⁴ \pm 6,46 x 10 ⁻⁵	4,13 x 10 ⁻⁴ ⁱ \pm 5,34 x 10 ⁻⁵	4,00 x 10 ⁻⁴ ^m \pm 4,33 x 10 ⁻⁵	4,51 x 10 ⁻⁴ \pm 4,80 x 10 ⁻⁵	5,06 x 10 ⁻⁴ ^t \pm 6,23 x 10 ⁻⁵	4,36 x 10 ⁻⁴ \pm 7,58 x 10 ⁻⁵
M. gastrocnemius		6,52 x 10 ⁻³ \pm 10,48 x 10 ⁻⁴	6,22 x 10 ⁻³ \pm 4,54 x 10 ⁻⁴	6,35 x 10 ⁻³ \pm 3,82 x 10 ⁻⁴	5,98 x 10 ⁻³ \pm 8,86 x 10 ⁻⁴	6,57 x 10 ⁻³ \pm 6,02 x 10 ⁻⁴	6,43 x 10 ⁻³ \pm 5,93 x 10 ⁻⁴	6,35 x 10 ⁻³ \pm 5,96 x 10 ⁻⁴

6.5.3 Ergebnisse der Kapillarfärbung

Tab. 20: Anzahl der Kapillaren im Verhältnis zu den Zellen der einzelnen Muskeln (Mittelwert \pm SD)

Kapillaren/ Zellen	Non-OVX	OVX	OVX+WBV	E	E+WBV	RLF	RLF+WBV
M. soleus	2,097 \pm 0,265	2,230 ^{g,h} \pm 0,233	1,882 ^l \pm 0,273	1,911 \pm 0,225	2,055 \pm 0,239	1,932 \pm 0,179	2,215 \pm 0,274
M. gastrocnemius	1,772 ^{f, h, j, k} \pm 0,325	1,979 \pm 0,251	1,655 \pm 0,408	1,494 \pm 0,238	1,642 \pm 0,309	1,520 \pm 0,257	1,392 \pm 0,221
M. longissimus	1,548 \pm 0,207	1,733 \pm 0,256	1,682 \pm 0,294	1,486 \pm 0,166	1,768 \pm 0,329	1,678 \pm 0,200	1,593 \pm 0,285

6.5.4 Ergebnisse der ATPase-/Diaphorase-Färbung

Tab. 21: Auswertung der ATPase-/Diaphorase-Färbung, *M. soleus* (Mittelwert \pm SD)

	Non-OVX	OVX	OVX+WBV	E	E + WBV	RLF	RLF+WBV
Fläche in μm^2	3863 \pm 753,0	4116 \pm 788,1	4467 \pm 1084	4123 \pm 299,8	4656 ^t \pm 790,1	4118 \pm 1027	3533 \pm 436, 5
Fläche/ Gewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$	14,01 \pm 2,797	11,92 ⁱ \pm 2,268	13,22 \pm 2,855	13,79 \pm 1,172	15,57 ^t \pm 3,150	13,83 \pm 3,131	12,18 \pm 1,597
Durchmesser in μm	67,52 \pm 8,836	71,72 \pm 6,427	71,04 \pm 14,050	71,99 \pm 2,598	76, 32 \pm 6,203	68,90 \pm 12,030	66,51 \pm 4,165
Durchmesser/ Gewicht in $\mu\text{m}/\text{g}$	0,2517 ^a \pm 0,0267	0,2078 ^{h, i, j} \pm 0,0192	0,2214 \pm 0,0208	0,2408 \pm 0,0156	0,2548 \pm 0,0298	0,2405 \pm 0,0285	0,2294 \pm 0,0181

Tab. 22: Auswertung der ATPase-/Diaphorase-Färbung, *M. gastrocnemius* (Mittelwert \pm SD)

		Non-OVX	OVX	OVX+WBV	E	E+WBV	RLF	RLF+WBV
FG-Fasertyp	Fläche in μm^2	4614 \pm 995,8	5395 \pm 914,1	4440 \pm 612,9	4667 \pm 1161	4377 \pm 802,3	5171 \pm 981,9	4692 \pm 929,7
	Fläche/Gewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$	16,67 \pm 3,812	15,64 ^j \pm 2,560	13,17 \pm 1,718	15,67 \pm 4,018	14,35 \pm 2,385	17,58 \pm 3,213	15,85 \pm 3,077
	Durchmesser in μm	75,76 \pm 8,146	81,98 \pm 6,815	74,43 \pm 5,183	75,99 \pm 10,090	73,94 \pm 6,800	80,09 \pm 7,602	76,43 \pm 7,639
	Durchmesser/Gewicht in $\mu\text{m}/\text{g}$	0,2736 ^{a, b} \pm 0,0349	0,2379 ^j \pm 0,0198	0,2211 ^{l, j, k} \pm 0,0163	0,2552 \pm 0,0366	0,2429 \pm 0,0205	0,2726 \pm 0,0260	0,2605 \pm 0,0243
FOG+SO-Fasertyp	Fläche in μm^2	1870 ^e \pm 267,2	2263 \pm 364,9	2119 \pm 320,4	2074 \pm 329,3	2340 \pm 494,1	2396 ^u \pm 476,1	1945 \pm 258,1
	Fläche/Gewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$	6,735 \pm 0,956	6,559 \pm 1,028	6,288 ⁿ \pm 0,894	6,939 \pm 1,000	7,700 \pm 1,630	8,116 ^u \pm 1,635	6,065 \pm 2,008
	Durchmesser in μm	48,23 ^e \pm 3,456	52,93 \pm 4,433	51,33 \pm 4,039	50,73 \pm 4,097	53,89 \pm 5,706	54,27 ^u \pm 5,029	49,10 \pm 3,289
	Durchmesser/Gewicht in $\mu\text{m}/\text{g}$	0,1739 \pm 0,0136	0,1567 ^j \pm 0,0132	0,1525 ^{m, n, o} \pm 0,0120	0,1701 \pm 0,0132	0,1774 \pm 0,0210	0,1848 \pm 0,0184	0,1754 \pm 0,0295

Tab. 23: Auswertung der ATPase-/Diaphorase-Färbung, *M. longissimus* (Mittelwert \pm SD)

		Non-OVX	OVX	OVX+WBV	E	E+WBV	RLF	RLF+WBV
FG-Fasertyp	Fläche in μm^2	5413 \pm 1290	6006 \pm 1228	4962 \pm 1356	5555 \pm 1287	5597 \pm 718	5309 \pm 1622	4824 \pm 1084
	Fläche/ Gewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$	19,24 \pm 5,167	17,19 \pm 3,472	14,66 \pm 3,780	18,81 \pm 4,773	18,85 \pm 2,691	18,09 \pm 5,387	16,55 \pm 3,249
	Durchmesser in μm	81,91 \pm 9,411	86,46 \pm 9,238	78,34 \pm 11,300	82,98 \pm 9,089	83,71 \pm 5,210	80,86 \pm 12,630	77,03 \pm 8,344
	Durchmesser/Gewicht in $\mu\text{m}/\text{g}$	0,2924 ^b \pm 0,0417	0,2476 \pm 0,0264	0,2322 ^{l, m} \pm 0,0302	0,2804 \pm 0,0384	0,2819 \pm 0,0237	0,2759 \pm 0,0421	0,2652 \pm 0,0237
FOG+SO-Fasertyp	Fläche in μm^2	2105 \pm 527,6	2484 \pm 685,5	1875 \pm 551,5	2378 \pm 791,8	2197 \pm 590,3	1846 \pm 659,7	1768 \pm 267,8
	Fläche/ Gewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$	7,385 \pm 1,996	7,098 \pm 1,913	5,532 \pm 1,551	8,047 \pm 2,810	7,375 \pm 1,913	6,509 \pm 2,257	6,093 \pm 0,901
	Durchmesser in μm	51,81 \pm 8,452	55,25 \pm 8,007	47,88 \pm 7,394	53,59 \pm 8,235	51,77 \pm 6,314	47,36 \pm 8,507	46,80 \pm 3,476
	Durch-messer/Gewicht in $\mu\text{m}/\text{g}$	0,1845 ^b \pm 0,0349	0,1618 \pm 0,0209	0,1418 ^l \pm 0,0193	0,1810 \pm 0,0312	0,1740 \pm 0,0204	0,1619 \pm 0,0309	0,1615 \pm 0,0134

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Agnusdei D, Iori N (2000): Raloxifene: results from the MORE study. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 1, 127–132
- Andersen P (1975): Capillary density in skeletal muscle of man. *Acta Physiol Scand* 95, 203–205
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, et al. (2004): Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291, 1701–1712
- Ariano MA, Armstrong RB, Edgerton VR (1973): Hindlimb muscle fiber populations of five mammals. *J Histochem Cytochem* 21, 51–55
- Armstrong RB, Phelps RO (1984): Muscle fiber type composition of the rat hindlimb. *Am J Anat* 171, 259–272
- Aust G, Aumüller G, Kirsch J, Conrad A, Engele J: *Duale Reihe Anatomie*. Thieme, Stuttgart 2014
- Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpınar TS, Kose M, Erten N, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ (2016): Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin Nutr* 35, 1557-1563
- Bainbridge KE, Sowers M, Crutchfield M, Lin X, Jannausch M, Harlow SD (2002): Natural History of Bone Loss over 6 Years among Premenopausal and Early Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol* 156, 410–417
- Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF (2012): Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *J Nutr Metab* 2012, 960363
- Baltgalvis KA, Greising SM, Warren GL, Lowe DA (2010): Estrogen regulates estrogen receptors and antioxidant gene expression in mouse skeletal muscle. *PLoS ONE* 5, e10164
- Barlet JP, Coxam V, Davicco MJ, Gaumet N (1994): [Animal models of postmenopausal osteoporosis]. *Reprod Nutr Dev* 34, 221–236
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD, MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) (2002): Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 287, 847–857
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK, Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators (2006): Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355, 125–137
- Bartl R: *Osteoporose: Prävention, Diagnostik, Therapie*. 4. Auflage; Thieme, Stuttgart; New York, 2011

- Bautmans I, Van Hees E, Lemper J-C, Mets T (2005): The feasibility of whole body vibration in institutionalised elderly persons and its influence on muscle performance, balance and mobility: a randomised controlled trial [ISRCTN62535013]. *BMC Geriatr* 5, 17
- Beudart C, Gillain S, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O (2014): [Sarcopenia: what's new in 2014]. *Rev Med Liege* 69, 251–257
- Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S: *Duale Reihe Physiologie*. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2012
- Benninghoff A, Drenckhahn D: *Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. Band 1: Zelle, Gewebe, Entwicklung, Skelett- und Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem. 17. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München u. a. 2008
- Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators (2005): Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 365, 1543–1551
- Bollheimer LC, Buettner R, Pongratz G, Brunner-Ploss R, Hechtl C, Banas M, Singler K, Hamer OW, Stroszczyński C, Sieber CC, Fellner C (2012): Sarcopenia in the aging high-fat fed rat: a pilot study for modeling sarcopenic obesity in rodents. *Biogerontology* 13, 609–620
- Bowen TS, Schuler G, Adams V (2015): Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 6, 197–207
- Brooks SV, Faulkner JA (1988): Contractile properties of skeletal muscles from young, adult and aged mice. *J Physiol (Lond)* 404, 71–82
- Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2005): Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 2110
https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-2110.pdf;jsessionid=3D25436381D7123ECDCF34D44A0FD009.s2t1?__blob=publicationFile&v=3
(abgerufen am 27.05.2017)
- Bunratsami S, Udomuksorn W, Kumarnsit E, Vongvatcharanon S, Vongvatcharanon U (2015): Estrogen replacement improves skeletal muscle performance by increasing parvalbumin levels in ovariectomized rats. *Acta Histochem* 117, 163–175
- Burger EH, Klein-Nulend J (1999): Mechanotransduction in bone--role of the lacuno-canalicular network. *FASEB J* 13 Suppl, S101–112
- Chen X, Mao G, Leng SX (2014): Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 9, 433–441
- Chiu C-S, Weber H, Adamski S, Rauch A, Gentile MA, Alves SE, Kath G, Flores O, Wilkinson HA (2011): Non-invasive muscle contraction assay to study rodent models of sarcopenia. *BMC Musculoskelet Disord* 12, 246
- Cho SH, Kim JH, Song W (2016): In Vivo Rodent Models of Skeletal Muscle Adaptation to Decreased Use. *Endocrinol Metab (Seoul)* 31, 31–37

- Christe N, Meier CA (2015): Hypotestosteronaemia in the aging male: should we treat it? *Swiss Med Wkly* 145, w14216
- Collins CA, Olsen I, Zammit PS, Heslop L, Petrie A, Partridge TA, Morgan JE (2005): Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 122, 289–301
- Cook J (1989): Nathan Shock, Pioneer on Aging. *The New York Times*, 15.11.1989
- Cooper C (1997): The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 103, 12S–17S; discussion 17S–19S
- Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson J-Å, Korach KS (1997): Tissue Distribution and Quantitative Analysis of Estrogen Receptor- α (ER α) and Estrogen Receptor- β (ER β) Messenger Ribonucleic Acid in the Wild-Type and ER α -Knockout Mouse. *Endocrinology* 138, 4613–4621
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, et al. (2010): Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39, 412–423
- Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen L-K, Fielding RA, Martin FC, Michel J-P, et al. (2014): Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 43, 748–759
- Cui J, Shen Y, Li R (2013): Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med* 19, 197–209
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM (1995): Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332, 767–773
- DVO-Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen
- Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, Maggi A, Muramatsu M, Parker MG, Gustafsson J-A (2006): International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev* 58, 773–781
- DeNies MS, Johnson J, Maliphol AB, Bruno M, Kim A, Rizvi A, Rustici K, Medler S (2014): Diet-induced obesity alters skeletal muscle fiber types of male but not female mice. *Physiol Rep* 2
- Dieli-Conwright CM, Spektor TM, Rice JC, Todd Schroeder E (2009): Oestradiol and SERM treatments influence oestrogen receptor coregulator gene expression in human skeletal muscle cells. *Acta Physiol (Oxf)* 197, 187–196
- Duncan RL, Turner CH (1995): Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* 57, 344–358

- Edwards JH, Reilly GC (2015): Vibration stimuli and the differentiation of musculoskeletal progenitor cells: Review of results in vitro and in vivo. *World J Stem Cells* 7, 568–582
- Frost HM (1987): Bone „mass“ and the „mechanostat“: a proposal. *Anat Rec* 219, 1–9
- Frost HM, Jee WS (1992): On the rat model of human osteopenias and osteoporoses. *Bone Miner* 18, 227–236
- Fuller K, Chambers TJ (1989): Effect of arachidonic acid metabolites on bone resorption by isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res* 4, 209–215
- Gesundheit und Krankheit im Alter (2009). Robert Koch-Institut:
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/alter_gesundheit.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 25.05.2017)
- Gibson MC, Schultz E (1983): Age-related differences in absolute numbers of skeletal muscle satellite cells. *Muscle Nerve* 6, 574–580
- Gojanovic B, Feihl F, Liaudet L, Gremion G, Waeber B (2011): Whole-body vibration training elevates creatine kinase levels in sedentary subjects. *Swiss Med Wkly* 141, w13222
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB (1994): A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 49, M85–94
- Hackett G (2016): An update on the role of testosterone replacement therapy in the management of hypogonadism. *Ther Adv Urol* 8, 147–160
- Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R (2013): The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 110, 52–57
- Harber M, Trappe S (2008): Single muscle fiber contractile properties of young competitive distance runners. *J Appl Physiol* 105, 629–636
- Hauschka EO, Roy RR, Edgerton VR (1987): Size and metabolic properties of single muscle fibers in rat soleus after hindlimb suspension. *J Appl Physiol* 62, 2338–2347
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS (2004): National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 291, 47–53
- Hojo Y, Higo S, Kawato S, Hatanaka Y, Ooishi Y, Murakami G, Ishii H, Komatsuzaki Y, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kimoto T (2011): Hippocampal Synthesis of Sex Steroids and Corticosteroids: Essential for Modulation of Synaptic Plasticity. *Front Endocrinol* 2, 43
- Horak V (1983): A successive histochemical staining for succinate dehydrogenase and "reversed"-ATPase in a single section for the skeletal muscle fibre typing. *Histochemistry* 78, 545-553

- Hoshikawa Y, Iida T, Li N, Muramatsu M, Nakajima Y, Chumank K, Kanehisa H (2012): Cross-sectional area of psoas major muscle and hip flexion strength in youth soccer players. *Eur J Appl Physiol* 112, 3487–3494
- Jacobsen DE, Samson MM, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ (2010): Raloxifene and body composition and muscle strength in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 162, 371–376
- Jankovich JP (1972): The effects of mechanical vibration on bone development in the rat. *J Biomech* 5, 241–250
- Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jönsson B (2004): Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 15, 175–179
- Kalu DN (1991): The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 15, 175–191
- Kaneguchi A, Ozawa J, Kawamata S, Kurose T, Yamaoka K (2014): Intermittent whole-body vibration attenuates a reduction in the number of the capillaries in unloaded rat skeletal muscle. *BMC Musculoskelet Disord* 15
- Kersch-Schindl K (2012): Das Mechanostat-Modell. *J Miner Stoffwechs* 19, 159–162
- Kim TN, Choi KM (2013): Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab* 20, 1–10
- Klein-Nulend J, van der Plas A, Semeins CM, Ajubi NE, Frangos JA, Nijweide PJ, Burger EH (1995): Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J* 9, 441–445
- Komrakova M, Werner C, Wicke M, Nguyen BT, Sehmisch S, Tezval M, Stuermer KM, Stuermer EK (2009): Effect of daidzein, 4-methylbenzylidene camphor or estrogen on gastrocnemius muscle of osteoporotic rats undergoing tibia healing period. *J Endocrinol* 201, 253–262
- Komrakova M, Krschek C, Wicke M, Sehmisch S, Tezval M, Rohrberg M, Brandsch T, Stuermer KM, Stuermer EK (2011): Influence of intermittent administration of parathyroid hormone on muscle tissue and bone healing in orchietomized rats or controls. *J Endocrinol* 209, 9–19
- Komrakova M, Sehmisch S, Tezval M, Ammon J, Lieberwirth P, Sauerhoff C, Trautmann L, Wicke M, Dullin C, Stuermer KM, Stuermer EK (2013): Identification of a vibration regime favorable for bone healing and muscle in estrogen-deficient rats. *Calcif Tissue Int* 92, 509–520
- Konnopka A, Jerusel N, König H-H (2009): The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany: estimation for 2002 and projection until 2050. *Osteoporos Int* 20, 1117–1129

- Kyriakides ZS, Petinakis P, Kaklamanis L, Sbarouni E, Karayannakos P, Iliopoulos D, Dontas I, Kremastinos DT (2001): Intramuscular administration of estrogen may promote angiogenesis and perfusion in a rabbit model of chronic limb ischemia. *Cardiovasc Res* 49, 626–633
- Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB (2010): Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 21, 543–559
- Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Iorio AD, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L (2003): Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 95, 1851–1860
- Lemoine S, Granier P, Tiffoche C, Rannou-Bekono F, Thieulant M-L, Delamarche P (2003): Estrogen receptor alpha mRNA in human skeletal muscles. *Med Sci Sports Exerc* 35, 439–443
- Leitlinie Osteoporose: siehe DVO-Leitlinie 2014
- Lin JT, Lane JM (2004): Osteoporosis: a review. *Clin Orthop Relat Res* 425, 126–134
- Lowe DA, Surek JT, Thomas DD, Thompson LV (2001): Electron paramagnetic resonance reveals age-related myosin structural changes in rat skeletal muscle fibers. *Am J Physiol, Cell Physiol* 280, C540–547
- Lüllmann-Rauch R: Taschenlehrbuch Histologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage; Thieme, Stuttgart; New York, 2009
- Mahmood S, Taher M, Mandal UK (2014): Experimental design and optimization of raloxifene hydrochloride loaded nanotransfersomes for transdermal application. *Int J Nanomedicine* 9, 4331–4346
- Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C (2012): Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* 23, 1–16
- McCormick KM, Burns KL, Piccone CM, Gosselin LE, Brazeau GA (2004): Effects of ovariectomy and estrogen on skeletal muscle function in growing rats. *J Muscle Res Cell Motil* 25, 21–27
- Million Women Study Collaborators (2003): Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362, 419–427
- Misra M, Klibanski A (2011): Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18, 376–382
- Moran AL, Warren GL, Lowe DA (2006): Removal of ovarian hormones from mature mice detrimentally affects muscle contractile function and myosin structural distribution. *J Appl Physiol* 100, 548–559
- Moran AL, Nelson SA, Landisch RM, Warren GL, Lowe DA (2007): Estradiol replacement reverses ovariectomy-induced muscle contractile and myosin dysfunction in mature female mice. *J Appl Physiol* 102, 1387–1393

- Morley JE, Anker SD, von Haehling S (2014): Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5, 253–259
- Murfee WL, Hammett LA, Evans C, Xie L, Squire M, Rubin C, Judex S, Skalak TC (2005): High-frequency, low-magnitude vibrations suppress the number of blood vessels per muscle fiber in mouse soleus muscle. *J Appl Physiol* 98, 2376–2380
- Naghii MR, Ghanizadeh G, Darvishi P, Ebrahimpour Y, Mofid M, Torkaman G, Asgari AR, Hedayati M (2011): Whole body vibration is a safe exercise training method and induces no impaired alterations on rat plasma parameters. *Acta Physiol Hung* 98, 442–448
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference (2001) *South Med J* 94, 569–573
- Omi N, Morikawa N, Ezawa I (1994): The effect of voluntary exercise on bone mineral density and skeletal muscles in the rat model at ovariectomized and sham stages. *Bone Miner* 24, 211–222
- Otsuka E, Hirano K, Matsushita S, Inoue A, Hirose S, Yamaguchi A, Hagiwara H (1998): Effects of nitric oxide from exogenous nitric oxide donors on osteoblastic metabolism. *Eur J Pharmacol* 349, 345–350
- Oxlund BS, Ørtoft G, Andreassen TT, Oxlund H (2003): Low-intensity, high-frequency vibration appears to prevent the decrease in strength of the femur and tibia associated with ovariectomy of adult rats. *Bone* 32, 69–77
- Patel HP, White MC, Westbury L, Syddall HE, Stephens PJ, Clough GF, Cooper C, Sayer AA (2015): Skeletal muscle morphology in sarcopenia defined using the EWGSOP criteria: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *BMC Geriatr* 15, 171
- Pedersen BK (2013): Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 3, 1337–1362
- Phillips SK, Rook KM, Siddle NC, Bruce SA, Woledge RC (1993): Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy. *Clin Sci* 84, 95–98
- Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, Stroud AM, Argilés JM (2009): Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296, E191–E202
- Raisz LG, Fall PM, Gabbitas BY, McCarthy TL, Kream BE, Canalis E (1993): Effects of prostaglandin E₂ on bone formation in cultured fetal rat calvariae: role of insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 133, 1504–1510
- Rapp K, Cameron ID, Kurrle S, Klenk J, Kleiner A, Heinrich S, König H-H, Becker C (2010): Excess mortality after pelvic fractures in institutionalized older people. *Osteoporos Int* 21, 1835–1839
- Rauch F (2009): Vibration therapy. *Dev Med Child Neurol* 51, 166–168

- Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA (2007): The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356, 1670–1674
- Rittweger J (2010): Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. *Eur J Appl Physiol* 108, 877–904
- Roelants M, Delecluse C, Goris M, Verschueren S (2004): Effects of 24 weeks of whole body vibration training on body composition and muscle strength in untrained females. *Int J Sports Med* 25, 1–5
- Rolland Y, Onder G, Morley JE, Gillette-Guyonet S, Abellan van Kan G, Vellas B (2011): Current and future pharmacologic treatment of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 27, 423–447
- Rosenberg IH (2011): Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med* 27, 337–339
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SAA, Howard BV, Johnson KC, et al. (2002): Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288, 321–333
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD (1991): Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 114, 919–923
- Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K (2001): Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature* 412, 603–604
- Rubin J, Rubin C, Jacobs CR (2006): Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. *Gene* 367, 1–16
- Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Guralnik JM, Ferrucci L (2003): High-frequency vibration training increases muscle power in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 84, 1854–1857
- Samosawala NR, Vaishali K, Kalyana BC (2016): Measurement of muscle strength with handheld dynamometer in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med* 20, 21–26
- Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A (2009): History of Aromatase: Saga of an Important Biological Mediator and Therapeutic Target. *Endocr Rev* 30, 343–375
- Schiessl H, Frost HM, Jee WS (1998): Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 22, 1–6
- Schönau E, Werhahn E, Schiedermaier U, Mokow E, Schiessl H, Scheidhauer K, Michalk D (1996): Influence of muscle strength on bone strength during childhood and adolescence. *Horm Res* 45 Suppl 1, 63–66
- Seneca LA: *Philosophische Schriften. Vierter Band: Briefe an Lucilius. Zweiter Teil. 108. Brief. Übers., mit Einl. und Anm. vers. von Otto Apelt.* Matrix, Wiesbaden 2004

- Sehmisch S, Galal R, Kolios L, Tezval M, Dullin C, Zimmer S, Stuermer KM, Stuermer EK (2009): Effects of low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation in the rat osteopenia model. *Osteoporos Int* 20, 1999–2008
- Shampo MA, Kyle RA, Steensma DP (2012): Adolf Butenandt—Nobel Prize for Chemistry. *Mayo Clin Proc* 87, e27
- Shock NW (1956): Some Physiological Aspects of Aging in Man. *Bull N Y Acad Med* 32, 268–283
- Simoni RD, Hill RL, Vaughan M (2002): The Discovery of Estrone, Estriol, and Estradiol and the Biochemical Study of Reproduction. The Work of Edward Adelbert Doisy. *J Biol Chem* 277, e17–e17
- Singh M, Meyer EM, Simpkins JW (1995): The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology* 136, 2320–2324
- Snow MH (1977): The effects of aging on satellite cells in skeletal muscles of mice and rats. *Cell Tissue Res* 185, 399–408
- Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2050 – 11. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2006:
https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2006/Bevoelkerungsentwicklung/bevoelkerungsprojektion2050.pdf;jsessionid=8E2729B9648217B919899C3AE9051ABE.cae1?__blob=publicationFile
(abgerufen am 25.05.2017)
- Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B (2000): Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol (Lond)* 529 Pt 1, 237–242
- Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, Jönsson B (2011): Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 6, 59–155
- Stuermer EK, Sehmisch S, Tezval M, Tezval H, Rack T, Boekhoff J, Wuttke W, Herrmann TRW, Seidlova-Wuttke D, Stuermer KM (2009): Effect of testosterone, raloxifene and estrogen replacement on the microstructure and biomechanics of metaphyseal osteoporotic bones in orchietomized male rats. *World J Urol* 27, 547–555
- Stuermer EK, Komrakova M, Werner C, Wicke M, Kolios L, Sehmisch S, Tezval M, Utesch C, Mangal O, Zimmer S, et al. (2010): Musculoskeletal response to whole-body vibration during fracture healing in intact and ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 87, 168–180
- Stuermer EK, Komrakova M, Sehmisch S, Tezval M, Dullin C, Schaefer N, Hallecker J, Stuermer KM (2014): Whole body vibration during fracture healing intensifies the effects of estradiol and raloxifene in estrogen-deficient rats. *Bone* 64, 187–194

- Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA (2013): Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 8
- Tesch PA, Karlsson J (1985): Muscle fiber types and size in trained and untrained muscles of elite athletes. *J Appl Physiol* 59, 1716–1720
- Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, Ke HZ (1995): FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone* 17, 125S–133S
- Turner CH, Pavalko FM (1998): Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. *J Orthop Sci* 3, 346–355
- van't Hof RJ, Ralston SH (1997): Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity. *J Bone Miner Res* 12, 1797–1804
- von Haehling S, Morley JE, Anker SD (2010): An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 1, 129–133
- Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y (1994): A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomech* 27, 339–360
- Welsch U, Kummer W, Deller T: *Sobotta Lehrbuch Histologie*. 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2014
- Wiik A, Glenmark B, Ekman M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Johansson O, Bodin K, Enmark E, Jansson E (2003): Oestrogen receptor beta is expressed in adult human skeletal muscle both at the mRNA and protein level. *Acta Physiol Scand* 179, 381–387
- Wiik A, Ekman M, Johansson O, Jansson E, Esbjörnsson M (2009): Expression of both oestrogen receptor alpha and beta in human skeletal muscle tissue. *Histochem Cell Biol* 131, 181–189
- Wolff J (2010): *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Reprint der Ausgabe, August Hirschwald, Berlin 1892. Pro Business, Berlin 2010
- Xie L, Rubin C, Judex S (2008): Enhancement of the adolescent murine musculoskeletal system using low-level mechanical vibrations. *J Appl Physiol* 104, 1056–1062
- Xi G, Rosen CJ, Clemmons DR (2016): IGF-I and IGFBP-2 Stimulate AMPK Activation and Autophagy, Which Are Required for Osteoblast Differentiation. *Endocrinology* 157, 268–281
- Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K (2012): The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int* 23, 2081–2092

Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank Prof. Dr. med. Stephan Sehmisch für die Überlassung des Themas dieser Promotionsarbeit.

Für ihre Ratschläge und Ideen bei der Probenaufarbeitung danke ich besonders Ruth Wigger. Weiterhin danke ich Julius Graf für die Überlassung einiger Proben.

Frau Dr. rer. nat. Marina Komrakova, Ramona Castro-Machguth und Annette Witt danke ich für ihre fachliche Unterstützung und aufmunternden Gespräche während der gesamten Durchführung.

Mein größter Dank gilt Frau Anke Knopek für ihre stetige Unterstützung und fortwährende Motivation bei der Erstellung dieser Dissertation. Weiterhin danke ich Judith Probstmeyer für die Korrekturen und meinem Bruder Michael Schiefer für die Ratschläge bezüglich der Gestaltung dieser Arbeit.

Diese Promotion wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, STU 478/3-2) gefördert.

Lebenslauf

Ich wurde am 11.07.1985 als erstes Kind von Petra Schiefer, geb. Neumann und Jörg Schiefer in der Landeshauptstadt Magdeburg geboren.

Von 1992 bis 1996 besuchte ich in Magdeburg die Grundschule „Bruno-Beye-Ring“. Anschließend wechselte ich auf das Albert-Einstein-Gymnasium und erlangte dort 2005 die Allgemeine Hochschulreife.

Von 2005 bis 2008 absolvierte ich eine Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin an der Kranken- und Kinderkrankenpflegeschule der Universitätsklinik Göttingen. Im Anschluss war ich dort als OP-Schwester im Bereich Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie und im Bereich Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie bis 2011 in Vollzeit tätig. Während meines Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen war ich von Oktober 2011 bis Dezember 2016 dort noch in Teilzeit beschäftigt.

Im Oktober 2013 und Oktober 2016 bestand ich die Prüfung zum 1. und 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Mein Praktisches Jahr absolvierte ich in Göttingen, Aarau (Schweiz) und Kapstadt (Südafrika).

Während meines Studiums engagierte ich mich in der lokalen Arbeitsgruppe der Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland e.v. (bvmd) für Austauschstudenten aus der ganzen Welt.